

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katrā kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīds daudzumā, kas atbilst 30 mg duloksetīna (*Duloxetine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katrā kapsulā ir 42,26 - 46,57 mg saharozes.

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Katrā kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīds daudzumā, kas atbilst 60 mg duloksetīna (*Duloxetine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:

Katrā kapsulā ir 84,51 - 93,14 mg saharozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošā cietā kapsula.

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Cietas, necaurspīdīgas, aptuveni 15,9 mm garas želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu korpusu un gaišzilu necaurspīdīgu vāciņu; kapsulā ir pelēcīgas līdz gaišbrūni dzeltenas sfēriskas peletes.

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Cietas, necaurspīdīgas, aptuveni 19,4 mm garas želatīna kapsulas ar zilganu necaurspīdīgu korpusu un gaišzilu necaurspīdīgu vāciņu; kapsulā ir pelēcīgas līdz gaišbrūni dzeltenas sfēriskas peletes.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Depresijas ārstēšana.
Diabētiskās perifēriskās neiropatijas izraisītu sāpju ārstēšana.
Ģeneralizētas trauksmes ārstēšana.

Duloxetine Zentiva indicēts pieaugušajiem.
Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Depresija

Sākumdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa tika vērtētas dienas devas, kas pārsniedza 60 mg, un maksimālā lietotā dienas deva bija 120 mg. Tomēr nav klīnisku pierādījumu, ka pacienti, kuriem pēc ieteicamās sākumdevas lietošanas nerodas atbildes reakcija, varētu gūt labumu no devas palielināšanas.

Terapeitisku atbildes reakciju parasti novēro pēc 2 – 4 ārstēšanas nedēļām.

Pēc antidepressīvās atbildes reakcijas nostiprināšanās ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva. Pacientiem, kuriem radusies atbildes reakcija pret duloksetīnu un anamnēzē ir atkārtotas smagas depresijas epizodes, var apsvērt turpmāku ilgstošu ārstēšanu, lietojot 60 – 120 mg devu dienā.

Ģeneralizēta trauksme

Pacientiem ar ģeneralizētu trauksmi ieteicamā sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju deva jāpalielina līdz 60 mg, un vairumam pacientu tā ir parastā balstdeva.

Pacientiem, kuriem kā blakusslimība ir arī patoloģiska depresija, sākumdeva un balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā (skatīt arī ieteikumu par devām iepriekš).

Klīniskos pētījumos tika pierādīta efektivitāte arī dienas devām līdz 120 mg un tās tika novērtētas no drošuma viedokļa. Tāpēc pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju, lietojot 60 mg, var apsvērt devas palielināšanu līdz 90 mg vai 120 mg. Deva jāpalielina, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju un panesību.

Pēc atbildes reakcijas stabilizācijas ārstēšanu ieteicams turpināt vairākus mēnešus, lai izvairītos no recidīva.

Diabētiskās perifēriskās neiropatijas izraisītas sāpes

Sākumdeva un ieteicamā balstdeva ir 60 mg vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi. Klīniskos pētījumos no drošuma viedokļa tika vērtētas arī devas, kas pārsniedza 60 mg dienā, un maksimālā lietotā deva bija 120 mg dienā dalītās vienādās reizes devās. Duloksetīna koncentrācija plazmā dažādiem cilvēkiem ir ļoti atšķirīga (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ dažiem pacientiem, kuriem pēc 60 mg devas lietošanas atbildes reakcija nav pietiekama, ieguvumu varētu sniegt lielāka deva.

Atbildes reakcija pret terapiju jāvērtē pēc 2 mēnešiem. Pacientiem, kuriem sākotnējā atbildes reakcija nav bijusi pietiekama, labāka atbildes reakcija vēlāk par šo laiku ir maz ticama.

Regulāri ir jānovērtē ārstēšanas efektivitāte (vismaz ik pēc trīs mēnešiem) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ņemot vērā tikai vecumu, gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo. Tomēr, tāpat kā ar jebkurām zālēm, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība, īpaši tad, ja smagas depresijas vai ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai lietotā duloksetīna deva ir 120 mg dienā, jo ir maz informācijas par šādu devu (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Duloxetine Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar aknu slimību, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-80 ml/min) deva nav jāpielāgo. Duloxetine Zentiva nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min; skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Duloksetīnu nedrīkst lietot depresijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem sakarā ar šaubām par drošumu un efektivitāti (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Duloksetīna efektivitāte un drošums 7 līdz 17 gadus veciem bērniem, ārstējot ģeneralizētu trauksmi, nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Duloksetīna drošums un efektivitāte, ārstējot diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes, nav pētīti. Dati nav pieejami.

Ārstēšanas pārtraukšana

Jāizvairās no pēkšņas zāļu lietošanas pārtraukšanas. Pārtraucot ārstēšanu ar Duloxetine Zentiva, deva jāsamazina pakāpeniski vismaz vienas līdz divu nedēļu laikā, lai samazinātu lietošanas pārtraukšanas reakciju risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja pēc devas samazināšanas vai terapijas pārtraukšanas rodas neizturami simptomi, var apsvērt iepriekš parakstītas devas lietošanas atsākšanu. Pēc tam ārsts var turpināt samazināt devu, bet pakāpeniskāk.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Duloxetine Zentiva lietošana vienlaikus ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu slimība, kas izraisījusi aknu darbības traucējumus (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Duloxetine Zentiva nedrīkst lietot kombinācijā ar fluvoksamīnu, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu (t. i., spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem), jo šāda kombinācija izraisa duloksetīna plazmas koncentrācijas paaugstināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloxetine Zentiva lietošanas sākšana ir kontrindicēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, jo var pacientiem radīt iespējamu hipertensīvas krīzes risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Mānija un krampji

Duloxetine Zentiva piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir mānija vai ir noteikta bipolāru afektīvu traucējumu diagnoze, un/vai ir krampji.

Midriāze

Duloksetīna lietošanas gadījumā ziņots par midriāzi, tāpēc, parakstot Duloxetine Zentiva pacientiem ar paaugstinātu intraokulāro spiedienu vai pacientiem ar akūtas slēgta kakta glaukomas risku, jāievēro piesardzība.

Asinsspiediens un sirdsdarbības ātrums

Dažiem pacientiem duloksetīna lietošana bijusi saistīta ar asinsspiediena paaugstināšanos un klīniski nozīmīgu hipertensiju. Tas var būt saistīts ar duloksetīna noradrenerģisko iedarbību. Duloksetīna lietošanas laikā ir ziņots par hipertensīvās krīzes gadījumiem (īpaši pacientiem ar hipertensiju anamnēzē). Tāpēc pacientiem ar diagnosticētu hipertensiju un/vai citu sirds slimību ieteicams veikt asinsspiediena kontroli, īpaši terapijas pirmajā mēnesī. Duloksetīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuru stāvokli var pasliktināt paātrināta sirdsdarbība vai asinsspiediena paaugstināšanās. Piesardzība jāievēro arī tad, ja duloksetīns tiek lietots kombinācijā ar zālēm, kuras var ietekmēt tā metabolismu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem duloksetīna lietošanas laikā tiek novērots pastāvīgi paaugstināts asinsspiediens, jāapsver devas samazināšana vai pakāpeniska duloksetīna lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir nekontrolēta hipertensija, ārstēšanu ar duloksetīnu uzsākt nedrīkst (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi un tiek veikta hemodialīze (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), ir palielināta duloksetīna koncentrācija plazmā. Informāciju par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem skatīt 4.3. apakšpunktā. Informāciju par pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Serotonīna sindroms/ malignais neiroleptiskais sindroms

Tāpat kā ar citiem serotonīnerģiskiem līdzekļiem, lietojot duloksetīnu, var rasties serotonīna sindroms jeb malignais neiroleptiskais sindroms (MNS), potenciāli dzīvību apdraudošs stāvoklis, īpaši vienlaikus lietojot citus serotonīnerģiskos līdzekļus (to vidū SSAI, SNAI, tricikliskos antidepresantus vai triptānus), serotonīna metabolismu ietekmējošus līdzekļus, piemēram, MAOI, antipsihotiskus līdzekļus, vai citus dopamīna antagonistus, vai opioīdus, piemēram, buprenorfinu (ar naloksonu vai bez tā), tramadolu vai petidīnu, kas var ietekmēt serotonīnerģiskās neiromediatoru sistēmas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa pārmaiņas (piemēram, uzbudinājumu, halucinācijas, komu), veģetatīvās nervu sistēmas traucējumus (piemēram, tahikardiju, nestabilu asinsspiedienu, hipertermiju), neiromuskulāras novirzes (piemēram, hiperrefleksiju, koordinācijas traucējumus) un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus (piemēram, slikto dūšu, vemšanu, caureju). Smagākajā formā serotonīna sindroms var līdzināties MNS, kas izpaužas ar hipertermiju, muskuļu rigiditāti, paaugstinātu kreatīnīna līmeni serumā, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti ar iespējami straujām organisma stāvokļa galveno rādītāju svārstībām un psihiskā stāvokļa izmaiņām.

Ja vienlaicīga duloksetīna un citu serotonīnerģisko/neiroleptisko līdzekļu, kuri var ietekmēt serotonīnerģiskās un/vai dopamīnerģiskās neurotransmiteru sistēmas, lietošana ir klīniski pamatota, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, sevišķi uzsākot ārstēšanu un palielinot devu.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Divšķautņu asinszāle

Vienlaicīgas Duloxetine Zentiva un divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošu ārstniecības augu preparātu lietošanas gadījumā biežāk iespējamas blakusparādības.

Pašnāvība

Depresija un ģeneralizēta trauksme

Depresija ir saistīta ar lielāku pašnāvniecisku domu, paškaitējuma un pašnāvības (pašnāvniecisku notikumu) risku. Šis risks saglabājas līdz nozīmīgas remisijas sasniegšanai. Tā kā pastāv iespēja, ka ārstēšanas pirmajās nedēļās vai pat ilgāku laiku uzlabošanās nenotiek, pacienti ir pastiprināti jānovēro

līdz brīdim, kad ir novērojama uzlabošanās. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka atveseļošanās agrīnajās stadijās pašnāvības risks var palielināties.

Citi psihiskie stāvokļi, kuru ārstēšanai tiek izrakstīts Duloxetine Zentiva arī var būt saistīti ar palielinātu pašnāvniecisku gadījumu risku. Turklāt šie stāvokļi ir iespējami apvienojumā ar patoloģisku depresiju. Tādēļ, ārstējot pacientus ar citiem psihiskiem traucējumiem, jāievēro tāda pati piesardzība, kāda jāievēro, ārstējot pacientus ar depresiju.

Lielāks pašnāvniecisku domu vai pašnāvnieciskas uzvedības risks ir pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijuši pašnāvnieciski notikumi, kā arī pacientiem, kuriem pirms terapijas sākšanas ir nozīmīga pašnāvniecisku domu pakāpe, tādēļ šie pacienti terapijas laikā ir rūpīgi jānovēro. Metaanalīze par placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem, kuros antidepresanti lietoti psihisku traucējumu ārstēšanā, liecināja, ka antidepresantus lietojošiem pacientiem līdz 25 gadu vecumam bija lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks nekā placebo grupā.

Duloksetīna terapijas laikā vai drīz pēc tā lietošanas pārtraukšanas ziņots par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šo zāļu lietošanas laikā (sevišķi terapijas sākumā un pēc devas maiņas) jāveic rūpīga pacientu (jo īpaši augsta riska pacientu) uzraudzība. Pacienti (un viņu aprūpētāji) ir jābrīdina, ka ir pastāvīgi jānovēro, vai nav novērojamas jebkādas negatīvas klīniskās izmaiņas, pašnāvnieciska uzvedība, domas par pašnāvību vai neparastas izmaiņas uzvedībā, kā arī nekavējoties jāvērsas pie speciālista gadījumos, kad šādi simptomi ir novērojami.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes

Tāpat kā citu līdzīgas farmakoloģiskās darbības medikamentu (antidepresantu) lietošanas gadījumā, duloksetīna terapijas laikā vai drīz pēc tā ārstēšanas pārtraukšanas ir ziņots par atsevišķiem pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem. Informāciju par riska faktoriem attiecībā uz pašnāvību skatīt iepriekš. Ārstiem jāaicina pacienti ziņot par jebkādam depresīvām domām vai izjūtām.

Lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam

Duloksetīnu nedrīkst lietot terapijā bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Klīniskajos ar antidepresantiem ārstētiem bērniem un pusaudžiem salīdzinājumā ar placebo grupu biežāk tika konstatēta pašnāvnieciska uzvedība (pašnāvības mēģinājumi un domas par pašnāvību) un naidīgums (galvenokārt agresija, opozicionāra izturēšanās un dusmas). Ja klīniskās nepieciešamības dēļ tomēr tiek pieņemts lēmums par šādu terapiju, rūpīgi jānovēro, vai pacientam nerodas pašnāvnieciski simptomi (skatīt 5.1. apakšpunktu). Turklāt ilgtermiņā apkopotas drošuma informācijas saistībā ar bērnu un pusaudžu augšanu, nobriešanu, kā arī kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību nav (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Asināšana

Selektīvo serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SSAI) un serotonīna/noradrenālīna atpakaļsaistīšanas inhibitoru (SNAI), arī duloksetīna, lietošanas gadījumā saņemti ziņojumi par patoloģisku asiņošanu, piemēram, par ekhimozēm, purpuru un kuņģa-zarnu trakta asiņošanu. Duloksetīns var paaugstināt pēcdzemdību asiņošanas risku (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pacientiem, kas lieto antikoagulantus un/vai zāles, kas ietekmē trombocītu funkciju (piemēram, NPL vai acetilsalicilskābi (ASS)), kā arī pacientiem ar zināmu noslieci uz asiņošanu jāievēro piesardzība.

Hiponatriēmija

Duloksetīna lietošanas laikā ziņots par hiponatriēmiju, arī gadījumiem, kad nātrija līmenis serumā bija zemāks par 110 mmol/l. Hiponatriēmiju var izraisīt nepietiekamas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (SIADH). Lielākā daļa hiponatriēmijas gadījumu aprakstīta gados vecākiem pacientiem, īpaši apvienojumā ar nesen bijušu vai esošu stāvokli, kas rada šķidruma līdzsvara traucējumu tendenci.

Piesardzība jāievēro pacientiem ar palielinātu hiponatriēmijas risku, piemēram, gados vecākiem cilvēkiem, cirozes slimniekiem, dehidratētiem pacientiem vai ar diurētiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot zāļu lietošanu, pārtraukšanas simptomi rodas bieži, īpaši tad, ja terapija tiek pārtraukta pēkšņi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskos pētījumos, pēkšņi pārtraucot zāļu lietošanu, blakusparādības radās aptuveni 45% ar duloksetīnu ārstēto pacientu un 23% pacientu, kas lietoja placebo. Pārtraukšanas simptomu risks pēc SSAI un SNAI lietošanas pārtraukšanas var būt atkarīgs no vairākiem faktoriem, tostarp no terapijas ilguma, lietotās devas un devas samazināšanas ātruma. Visbiežāk novērotās blakusparādības ir minētas 4.8. apakšpunktā. Kopumā šie simptomi ir viegli vai vidēji smagi, tomēr dažiem pacientiem tie var būt smagi. Simptomi parasti rodas dažu pirmo dienu laikā pēc terapijas pārtraukšanas, bet ļoti retos gadījumos par šādiem simptomiem ziņots pacientiem, kas nejausi izlaiduši devu. Kopumā šie simptomi ir pašierobežojoši un parasti izzūd 2 nedēļu laikā, lai gan dažiem cilvēkiem tie var saglabāties 2–3 mēnešus vai ilgāk. Tādēļ, pārtraucot terapiju, duloksetīna devu ieteicams samazināt pakāpeniski, vismaz 2 nedēļu laikā, ņemot vērā pacienta vajadzības (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

Ir maz informācijas par duloksetīna 120 mg lietošanu gados vecākiem pacientiem ar depresiju un ģeneralizētu trauksmi. Tāpēc, lietojot maksimālo devu gados vecāku pacientu ārstēšanai, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Akatīzija/psihomotors nemiers

Duloksetīna lietošana ir saistīta ar akatīzijas rašanos, kam raksturīgs subjektīvi nepatīkams vai traucējošs nemiers un nepieciešamība kustēties, ko pavada nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt. Šie simptomi visbiežāk rodas dažu pirmo terapijas nedēļu laikā. Pacientiem, kam rodas šie simptomi, devas palielināšana var radīt nelabvēlīgu ietekmi.

Duloksetīnu saturoši medikamenti

Duloksetīns ar atšķirīgiem nosaukumiem tiek lietots dažādām indikācijām (diabētiskās neiropatijas izraisītu sāpju, depresijas, ģeneralizētas trauksmes un stresa urīna nesaturēšanas ārstēšanai). Vienlaicīgi nav ieteicams lietot vairāk nekā vienu duloksetīnu saturošu medikamentu.

Hepatīts/palielināts aknu enzīmu līmenis

Lietojoš duloksetīnu, ziņots par aknu bojājuma gadījumiem, tostarp izteiktu aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos (> 10 reizes pārsniedz normas augšējo robežu), hepatītu un dzelti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumā gadījumu šie traucējumi radās pirmajos ārstēšanas mēnešos. Aknu bojājuma raksturs bija galvenokārt hepatocelulārs. Duloksetīns piesardzīgi jālieto pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas var izraisīt aknu bojājumu.

Seksuāla disfunkcija

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI)/ serotonīna norepinefrīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ir ziņots par ilgstošu seksuālo disfunkciju, kuras simptomi ir saglabājušies pat pēc SSAI/SNAI lietošanas pārtraukšanas.

Saharoze

Duloxetine Zentiva zarnās šķīstošās cietās kapsulas satur saharozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes-izomaltāzes nepietiekamību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI)

Serotonīna sindroma riska dēļ duloksetīnu nedrīkst lietot kombinācijā ar neselektīviem neatgriezeniskiem monoamīnoksidāzes inhibitoriem (MAOI) un vismaz 14 dienas pēc MAOI lietošanas pārtraukšanas. Ņemot vērā duloksetīna eliminācijas pusperiodu, pēc Duloxetine Zentiva lietošanas pārtraukšanas jānogaida vismaz 5 dienas, līdz var sākt lietot MAOI (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīga Duloxetine Zentiva lietošana ar selektīviem atgriezeniskiem MAOI, piemēram, moklobemīdu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Antibiotiskais līdzeklis linezolidi ir atgriezenisks, neselektīvs MAOI, un to nedrīkst lietot pacienti, kas tiek ārstēti ar duloksetīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP1A2 inhibitori

CYP1A2 ir iesaistīts duloksetīna metabolismā, tāpēc vienlaicīga duloksetīna lietošana ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem izraisīs duloksetīna koncentrācijas paaugstināšanos. Fluvoksamīns (100 mg vienu reizi dienā), spēcīgs CYP1A2 inhibitors, samazināja šķīstamo duloksetīna plazmas klīrensu par aptuveni 77% un palielināja AUC_{0-t} 6 reizes. Tāpēc Duloxetine Zentiva nedrīkst lietot kombinācijā ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, piemēram, fluvoksamīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CNS ietekmējošas zāles

Duloksetīna lietošanas risks kombinācijā ar citām CNS ietekmējošām zālēm nav sistemātiski pētīts, izņemot šajā apakšpunktā aprakstītos gadījumus. Tādēļ, lietojot duloksetīnu kombinācijā ar citiem centrālās darbības zāļu līdzekļiem vai vielām, tostarp alkoholu un sedatīviem līdzekļiem (piemēram, benzodiazepīniem, morfinmimētiskiem līdzekļiem, antipsihotiskiem līdzekļiem, fenobarbitālu, sedatīviem prehistamīna līdzekļiem), jāievēro piesardzība.

Serotonīnērgiski līdzekļi

Retos gadījumos pacientiem, kas lieto SSAI/SNAI vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, novērots serotonīna sindroms. Duloksetīnu lietojot vienlaikus ar serotonīnērgiskām zālēm, piemēram, SSAI, SNAI, tricikliskajiem antidepresantiem, piemēram, klomipramīnu vai amitriptilīnu, MAOI, piemēram, moklobemīdu vai linezolidu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) vai triptāniem, buprenorfīnu, tramadolu, petidīnu un triptofānu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Duloksetīna ietekme uz citām zālēm

CYP1A2 metabolizētās zāles

Teofilīna, CYP1A2 substrāta, farmakokinētiku vienlaicīga lietošana ar duloksetīnu (60 mg divreiz dienā) nozīmīgi neietekmēja.

CYP2D6 metabolizētas zāles

Duloksetīns ir vidēji stiprs CYP2D6 inhibitors. Lietojot duloksetīna devu 60 mg divas reizes dienā kopā ar vienu dezipramīna (CYP2D6) devu, dezipramīna AUC palielinājās trīs reizes. Vienlaicīga duloksetīna lietošana (40 mg divreiz dienā) palielināja tolterodīna (2 mg divreiz dienā) līdzsvara stāvokļa AUC par 71%, bet neietekmēja tā 5-hidroksilmetabolīta farmakokinētiku, tādēļ deva nav

jāpielāgo. Duloksetīnu lietojot vienlaikus ar zālēm, ko metabolizē galvenokārt CYP2D6 (risperidons, tricikliskie antidepresanti, kā, piemēram, nortriptilīns, amitriptilīns un imipramīns), īpaši tad, ja tām ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, flekainīds, propafenons un metoprolols), jāievēro piesardzība.

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi un citi steroīdie līdzekļi

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka duloksetīns neierosina CYP3A katalītisko aktivitāti. Specifiski zāļu mijiedarbības pētījumi *in vivo* nav veikti.

Antikoagulanti un antiagreganti

Duloksetīnu lietojot kombinācijā ar perorāli lietojamiem antikoagulantiem vai antiagregantiem, jāievēro piesardzība, jo ir palielināts asiņošanas risks farmakodinamiskas mijiedarbības dēļ. Turklāt, lietojot duloksetīnu ar varfarīnu ārstētiem pacientiem, ziņots par palielinātu INR. Tomēr klīniskās farmakoloģijas pētījumā duloksetīna lietošana vienlaikus ar varfarīnu farmakokinētiskā līdzsvara apstākļos veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgas INR pārmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu, vai R- vai S-varfarīna farmakokinētikas pārmaiņas.

Citu zāļu ietekme uz duloksetīnu

Antacīdie līdzekļi un H2 antagonisti

Duloksetīna lietošana vienlaikus ar alumīniju un magniju saturošiem antacīdiem līdzekļiem vai ar famotidīnu nozīmīgi neietekmēja ne duloksetīna uzsūkšanās ātrumu, ne apjomu pēc 40 mg perorālas devas lietošanas.

CYP1A2 induktori

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecina, ka smēķētājiem ir par gandrīz 50% zemāka duloksetīna koncentrācija plazmā nekā nesmēķētājiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem duloksetīns nav ietekmējis tēviņu fertilitāti, un ietekme uz mātīšu fertilitāti ir novērota tikai devās, kas toksiskas mātītei.

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvu toksicitāti, ja duloksetīna sistēmiskās iedarbības līmenis (AUC) ir mazāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Divi lieli novērošanas pētījumi nelielā mērā palielinātu būtisku iedzimtu patoloģiju risku (viens pētījums veikts ASV, un tajā iekļauti dati par 2500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā; otrs pētījums veikts ES, un tajā iekļauti dati par 1500 gadījumiem, kad duloksetīns lietots pirmā grūtniecības trimestra laikā). Analīze par noteiktām patoloģijām, piemēram, sirds patoloģijām, uzrāda neviennozīmīgus rezultātus.

ES veiktajā pētījumā duloksetīna iedarbība uz māti vēlīnā grūtniecības laikā (jebkurā brīdī no grūtniecības 20. nedēļas līdz dzemdībām) bija saistīta ar palielinātu priekšlaicīgu dzemdību risku (mazāk nekā 2 reizes, kas atbilst aptuveni sešiem papildu priekšlaicīgu dzemdību gadījumiem uz 100 sievietēm, kuras vēlīnā grūtniecības laikā lietojušas duloksetīnu). Lielākā daļa šādu gadījumu bija laikā starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu. ASV veiktajā pētījumā šādu saistību nenovēroja.

ASV veikto novērojumu dati ļāva iegūt pierādījumus par palielinātu (mazāk kā 2 reizes) pēcdzemdību asiņošanas risku, ja duloksetīns ir lietots viena mēneša laikā pirms dzemdībām.

Epidemioloģiski dati liecina, ka SSAI lietošana grūtniecības laikā, īpaši vēlīnā periodā, var palielināt persistējošas pulmonālas hipertensijas risku jaundzimušajiem (*persistent pulmonary hypertension in*

the newborn; PPHN). Lai gan pētījumos nav pētīta PPHN saistība ar SNAI lietošanu, šo iespējamo duloksetīna radīto risku nevar izslēgt, ņemot vērā radniecīgo darbības mehānismu (serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibīcija).

Tāpat kā citu serotonīnenerģisko zāļu lietošanas gadījumā, ja māte neilgi pirms dzemdībām lietojusi duloksetīnu, jaundzimušajam iespējami zāļu lietošanas pārtraukšanas izraisīti simptomi. Ar duloksetīnu novērotie lietošanas pārtraukšanas simptomi var būt hipotonija, trīce, nemierīgums, ēdināšanas grūtības, respiratorais distress un krampji. Vairums gadījumu radās vai nu uzreiz, vai arī dažu dienu laikā pēc dzimšanas.

Grūtniecības laikā duloksetīnu drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim. Sieviete jāiesaka informēt ārstu, ja terapijas laikā viņai iestājas grūtniecība vai viņa plāno grūtniecību.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz pētījumu ar 6 pacientēm laktācijas periodā, kuras nebaroja bērnu ar krūti, duloksetīns mātes pienā cilvēkam izdalās ļoti maz. Aprēķinātā dienas deva zīdaiņiem mg/kg ir aptuveni 0,14% no mātes devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duloksetīna drošums zīdaiņiem nav zināms, tādēļ duloksetīna lietošana zīdīšanas periodā nav ieteicama.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Duloksetīns var izraisīt sedāciju un reiboni. Pacienti jābrīdina, ka sedācijas vai reiboņa rašanās gadījumā viņiem jāizvairās no iespējami bīstamu uzdevumu veikšanas (piemēram, transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila apkopojums

Visbiežāk ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem novērotās blakusparādības bija slikta dūša, galvassāpes, sausa mute, miegainība un reibonis. Tomēr vairums bieži novēroto blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas, tās parasti sākās ārstēšanas sākumā un vairumā gadījumu mazinājās, turpinot zāļu lietošanu.

Nevēlamo blakusparādību apkopojuma tabula

1. tabulā norādītas nevēlamas blakusparādības, kas novērotas atbilstoši spontāniem ziņojumiem un ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos.

1. tabula: Blakusparādības

Biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma kategorijā blakusparādības uzskaitītas to nopietnības pakāpes samazinājuma secībā.

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Infekcijas un infestācijas</i>					
		Laringīts			

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>					
			Anafilaktiska reakcija Paaugstinātas jutības reakcijas		
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>					
			Hipotireoze		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>					
	Samazināta ēstgriba	Hiperglikēmija (īpaši novērota cukura diabēta slimniekiem)	Dehidratācija Hiponatrēmija SIADH ⁶		
<i>Psihiskie traucējumi</i>					
	Bezmiegs Uzbudinājums Samazināta dzimumtieksme Trauksme Patoloģisks orgasms Patoloģiski sapņi	Domas par pašnāvību ^{5, 7} Miega traucējumi Bruksisms Dezorientācija Apātija	Pašnāvnieciska uzvedība ^{5, 7} Mānija Halucinācijas Agresija un dusmas ⁴		
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>					
Galvassāpes Miegainība	Reibonis Letarģija Trīce Parestēzijas	Miokloniski krampji Akatīzija ⁷ Nervozitāte Uzmanības traucējumi Garšas sajūtas traucējumi Diskinēzija Nemierīgo kāju sindroms Slikta miega kvalitāte	Serotonīna sindroms ⁶ Krampji ¹ Psihomotors nemiers ⁶ Ekstrapiramidāli simptomi ⁶		
<i>Acu bojājumi</i>					
	Redzes miglošanās	Midriāze Redzes traucējumi	Glaukoma		
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>					
	Troksnis ausīs ¹	Vertigo Sāpes ausīs			
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>					
	Sirdsklauves	Tahikardija Supraventikulāra aritmija, galvenokārt priekškambaru mirdzēšana			Stresa kardio-miopātija (Takotsubo kardio-miopātija)

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>					
	Asinsspiediena paaugstināšanās ³ Pietvīkums	Samaņas zudums ² Hipertensija ^{3,7} Ortostatiska hipotensija ² Perifēra salšanas sajūta	Hipertensīvā krīze ^{3,6}		
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>					
	Žāvāšanās	Rīkles aizžņaugšanas sajūta Deguna asiņošana	Intersticiāla plaušu slimība ¹⁰ Eozinofilā pneimonija ⁶		
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>					
Slikta dūša Sausa mute	Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana Dispepsija Meteorisms	Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ Gastroenterīts Atraugas Gastrīts Disfāģija	Stomatīts Svaigu asiņu piejaukums izkārnījumiem Slikta elpa Mikroskopiskais kolīts ⁹		
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>					
		Hepatīts ³ Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze) Akūts aknu bojājums	Aknu mazspēja ⁶ Dzelte ⁶		
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>					
	Pastiprināta svīšana Izsitumi	Svīšana naktī Nātrene Kontaktdermatīts Auksti sviedri Fotosensitivitātes reakcijas Pastiprināta nosliece uz zilumu veidošanos	Stīvensa-Džonsona sindroms ⁶ Angioneirotiskā tūska ⁶	Ādas vaskulīts	
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>					
	Skeleta-muskuļu sāpes Muskuļu spazmas	Muskuļu saspringums Muskuļu raustīšanās	Trizms		
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>					
	Dizūrija Pollakiūrija	Urīna aizture Apgrūtināta urinēšana Niktūrija Poliūrija Pavājināta urīna plūsma	Izmainīts urīna aromāts		

Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti	Nav zināms
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>					
	Erektīlā disfunkcija Ejakulācijas traucējumi Aizkavēta ejakulācija	Ginekoloģiska asiņošana Menstruālā cikla traucējumi Seksuāla disfunkcija Sāpes sēkliniekos	Menopauzes simptomi Galaktoreja Hiperprolaktinēmija Pēcdzemdību asiņošana ⁶		
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>					
	Kritieni ⁸ Nespēks	Sāpes krūškurvī ⁷ Slikta pašsajūta Aukstuma sajūta Slāpes Drebuļi Savārgums Karstuma sajūta Grūtības staigāt			
<i>Izmeklējumi</i>					
	Samazināta ķermeņa masa	Palielināta ķermeņa masa Paaugstināts kreatīna fosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts kālija līmenis asinīs	Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs		

¹ Par krampjiem un trokšņiem ziņots arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

² Ziņots par ortostatiskās hipotensijas un sinkopes gadījumiem, īpaši ārstēšanas sākumā.

³ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

⁴ Par agresijas un dusmu gadījumiem īpaši ziņots ārstēšanas sākumā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

⁵ Par pašnāvniecisku domu un pašnāvnieciskas uzvedības gadījumiem ziņots duloksetīna terapijas laikā vai neilgi pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

⁶ Aprēķinātais biežums pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņotajām blakusparādībām. Nav novērota ar placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos.

⁷ Statistiski nozīmīgi neatšķiras no placebo.

⁸ Kritieni biežāk novēroti gados vecākiem pacientiem (vecums ≥ 65 gadi).

⁹ Biežums ir pamatots ar visiem klīniskā pētījuma datiem.

¹⁰ Aprēķinātais biežums pamatojoties uz placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Duloksetīna lietošanas pārtraukšana (īpaši pēkšņa) bieži izraisa pārtraukšanas simptomus. Visbiežāk ziņotās reakcijas ir reibonis, jušanas traucējumi (tostarp parestēzijas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīgas sajūtas, īpaši galvā), miega traucējumi (tostarp bezmiegs un intensīvi sapņi), nogurums, miegainība, uzbudinājums vai trauksme, slikta dūša un/vai vemšana, trīce, galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, hiperhidroze un reibonis.

Kopumā, pārtraucot lietot SSAI un SNAI, šīs reakcijas ir vieglas vai vidēji smagas un pašierobežojošas, tomēr dažiem pacientiem tās var būt smagas un/vai ilgstošas. Tādēļ, ja ārstēšana ar duloksetīnu nav vairāk nepieciešama, ieteicams terapiju pārtraukt, pakāpeniski samazinot devu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Trīs klīnisko pētījumu par duloksetīna lietošanu pacientiem ar diabētiskās neiropatijas izraisītām sāpēm 12 nedēļu akūtā fāzē duloksetīna grupas pacientiem, salīdzinot ar placebo grupu, tika novērota

neliela, taču statistiski nozīmīga glikozes līmeņa paaugstināšanās asinīs tukšā dūšā. HbA1c bija stabils gan ar duloksetīnu, gan ar placebo ārstētiem pacientiem. Šo pētījumu pagarinājuma fāzē, kas ilga līdz 52 nedēļām, konstatēja HbA1c pieaugumu gan duloksetīna, gan standarta terapijas grupās, bet duloksetīna lietotāju grupā vidējais pieaugums bija par 0,3% lielāks. Konstatēja arī nelielu glikozes līmeņa pieaugumu tukšā dūšā un kopējā holesterīna līmeņa pieaugumu ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem, bet standarta terapijas grupā laboratoriskās analīzes liecināja par nelielu šo raksturlielumu samazinājumu.

Pēc sirdsdarbības ātruma koriģētais QT intervāls ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem un pacientiem placebo grupā neatšķīrās. Ar duloksetīnu un ar placebo ārstētiem pacientiem netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības QT, PR, QRS un QTcB rādītājos.

Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos ar duloksetīnu tika ārstēti 509 bērni vecumā no 7 līdz 17 gadiem, kuriem bija klīniska depresija, un 241 bērns vecumā no 7 līdz 17 gadiem ar ģeneralizētu trauksmi. Parasti bērniem un pusaudžiem duloksetīna izraisītās nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas pieaugušajiem.

467 bērniem, kuri klīniskajos pētījumos sākotnēji tika randomizēti duloksetīna lietošanai, pēc 10 nedēļām ķermeņa masa bija samazinājusies vidēji par 0,1 kg, salīdzinot ar palielināšanos par vidēji 0,9 kg 353 pacientiem placebo grupā. Pēc tam četrus līdz sešus mēnešus ilgajā pētījuma pagarinājumā pacientu vidējā tendence bija atgūt sākotnējās ķermeņa masas paredzamās procentīles, pamatojoties uz datiem par populācijas vecumu un dzimuma piederību.

Līdz 9 mēnešu ilgos pētījumos ar duloksetīnu ārstētajiem bērniem tika novērota auguma procentīles samazināšanās vidēji par 1% (samazināšanās par 2% bērniem (7-11 gadu vecumā) un palielināšanās par 0,3% pusaudžiem (12-17 gadu vecumā)) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņots par pārdozēšanas gadījumiem, lietojot duloksetīnu vienu pašu vai kombinācijā ar citām zālēm, duloksetīna devai sasniedzot 5400 mg. Ir ziņots par dažiem letāliem gadījumiem, galvenokārt jauktas pārdozēšanas gadījumā, bet arī tikai ar duloksetīna devu aptuveni 1000 mg. Pārdozēšanas pazīmes un simptomi (duloksetīns viens pats vai kombinācijā ar citām zālēm) bija miegainība, koma, serotonīna sindroms, krampji, vemšana un tahikardija.

Duloksetīnam nav zināms specifisks antidots, bet, ja rodas serotonīna sindroms, var apsvērt specifisku terapiju (piemēram, ar ciproheptadīnu un/vai temperatūras kontroli). Jānodrošina elpceļu caurlaidība. Ieteicams kontrolēt sirdsdarbību un dzīvībai svarīgās pazīmes un veikt atbilstošu simptomātisku un uzturošu ārstēšanu. Var būt indicēta kuņģa skalošana, ja tā tiek veikta drīz pēc norīšanas vai simptomātiskiem pacientiem. Uzsūkšanos var mazināt ar aktivēto ogli. Duloksetīnam ir liels izkliedes tilpums, tāpēc forsētā diurēze, hemoperfūzija un apmaiņas perfūzija nesniegs ieguvumu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antidepresanti, ATĶ kods: N06AX21

Darbības mehānisms

Duloksetīns ir kombinēts serotonīna (5-HT) un noradrenalīna (NA) atpakaļsaistīšanas inhibitors. Tas vāji kavē dopamīna atpakaļsaistīšanos, un tam nav nozīmīgas afinitātes pret histamīnērgiskiem, dopamīnērgiskiem, holīnērgiskiem un adrenergiskiem receptoriem. Duloksetīns devatkarīgi paaugstina serotonīna un noradrenalīna ekstracelulāro līmeni dažādās dzīvnieku galvas smadzeņu zonās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskajos pētījumos duloksetīns normalizēja sāpju sliekšni vairākos neiropātisku un iekaisuma izraisītu sāpju modeļos un mazināja sāpju uzvedību persistējošu sāpju modelī. Uzskata, ka duloksetīna sāpes nomācošā darbība ir saistīta ar lejupējo sāpju inhibīcijas neirālo ceļu pastiprināšanu centrālajā nervu sistēmā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Depresija

Duloksetīns tika pētīts klīniskā programmā, kurā piedalījās 3158 pacienti (1285 iedarbības pacientgadi), kuri atbilda DSM-IV smagas depresijas kritērijiem. Duloksetīna iedarbīgums, lietojot to ieteicamā devā 60 mg vienu reizi dienā, tika pierādīts trijos no trīs randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem fiksētas devas akūtiem pētījumiem, kuros piedalījās ambulatoriski pacienti ar depresiju. Duloksetīna iedarbīgums 60 mg līdz 120 mg dienas devā pierādīts pavisam piecos no septiņiem randomizētiem, dubultmaskētiem, placebo kontrolētiem fiksētas devas akūtiem pētījumiem, kuros piedalījās pieauguši ambulatoriski pacienti ar depresiju.

Duloksetīns bija statistiski pārāks par placebo, vērtējot pēc uzlabošanās 17 punktu Hamiltona Depresijas Vērtēšanas skales (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) kopējā punktu skaitā (kas ietvēra gan emocionālos, gan somatiskos depresijas simptomus). Duloksetīna grupā bija arī statistiski nozīmīgi lielāks atbildes reakcijas un remisijas raksturlielumi nekā placebo grupā. Tikai nelielai pivotālos klīniskos pētījumos iekļauto pacientu daļai bija smaga depresija (sākotnējais HAM-D > 25).

Recidīvu profilakses pētījumā pacientus, kam bija atbildes reakcija pret 12 nedēļu akūtu ārstēšanu ar nemaskētu duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā, tika nejaušināti iedalīti turpmākos 6 mēnešus saņemtu vai nu duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā vai placebo. Lietojot duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā, novēroja statistiski nozīmīgu pārākumu, salīdzinot ar placebo ($p=0,004$), vērtējot pēc primārā galarezultāta, proti, depresijas recidīva novēršanas, kas tika izteikta ar laiku līdz recidīvam. Recidīvu sastopamības biežums 6 mēnešu dubultmaskētajā novērošanas periodā duloksetīna un placebo grupās bija attiecīgi 17% un 29%.

52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas laikā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem ar recidivējošu depresiju bija ievērojami ilgāks bezsimptomu periods ($p < 0,001$), salīdzinot ar pacientiem, kas tika nejaušināti iedalīti placebo grupā. Visiem pacientiem iepriekš bija atbildes reakcija pret duloksetīnu nemaskētas duloksetīna terapijas laikā (28-34 nedēļas), lietojot devu no 60 līdz 120 mg dienā. 52 nedēļu ilgas placebo kontrolētas dubultmaskētas terapijas fāzes laikā 14,4% ar duloksetīnu ārstēto pacientu un 33,1% ar placebo ārstēto pacientu radās depresijas simptomu recidīvs ($p < 0,001$).

Duloksetīna iedarbība uz gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) ar depresiju, lietojot 60 mg vienu reizi dienā, tika īpaši pētīta pētījumā, kurā pacientiem duloksetīna grupā un pacientiem placebo grupā tika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība HAM-D17 rādītāja samazinājumā. Duloksetīna panesamība, lietojot 60 mg vienu reizi dienā, gados vecākiem pacientiem bija pielīdzināma

panesamībai, kura tika novērota gados jaunākiem pieaugušajiem. Tomēr dati par gados vecāku pacientu ārstēšanu ar maksimālo devu (120 mg dienā), ir ierobežota, tāpēc, ārstējot gados vecākus pacientus, ir jāievēro piesardzība.

Ģeneralizēta trauksme

Duloksetīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo piecos no pieciem pētījumiem, ieskaitot četrus randomizētus, dubultmaskētus, ar placebo kontrolētus akūtos pētījumus un vienu recidīvu profilakses pētījumu, kuros piedalījās pieauguši pacienti ar ģeneralizētu trauksmi.

Duloksetīns bija statistiski nozīmīgi pārāks par placebo, vērtējot pēc Hamiltona Trauksmes skalas (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) kopējā rādītāja un pēc Šihena Rīcībnespējas vērtēšanas skalas (*Sheehan Disability Scale*, SDS) vispārējo funkcionālo traucējumu rādītāja uzlabošanās. Salīdzinot ar placebo, atbildes reakcijas un remisijas rādītāji arī bija augstāki, lietojot duloksetīnu. Duloksetīna iedarbīguma rezultāti bija salīdzināmi ar venlafaksīnu, vērtējot HAM-A skalas kopējā rādītāja uzlabošanos.

Recidīvu profilakses pētījumā pacienti, kuriem bija radusies atbildes reakciju pret 6 mēnešu akūtu terapiju ar nemaskētu duloksetīnu, tika nejaušināti iedalīti grupās duloksetīna vai placebo lietošanai vēl 6 mēnešus. Duloksetīns devā no 60 mg līdz 120 mg vienu reizi dienā statistiski nozīmīgi pārāk par placebo ($p < 0,001$) novērsa recidīva rašanos, vērtējot pēc laika līdz recidīvam. Recidīvu rašanās biežums 6 mēnešu dubultmaskētajā novērošanas periodā bija 14% duloksetīna grupā un 42% placebo grupā.

Duloksetīna iedarbīgums, lietojot to 30-120 mg (pielāgojama dozēšana) vienu reizi dienā gados vecākiem pacientiem (pēc 65 gadu vecuma) ar ģeneralizētu trauksmi, tika vērtēts pētījumā, kurā ar duloksetīnu ārstētiem pacientiem HAM-A skalas kopējā rādītāja uzlabojums bija statistiski nozīmīgi lielāks nekā placebo grupā. Duloksetīna iedarbīgums un drošums, lietojot to 30-120 mg vienu reizi dienā, gados vecākiem pacientiem ar ģeneralizētu trauksmi līdzinājās tā iedarbīgumam un drošumam gados jaunākiem pieaugušiem pacientiem. Tomēr dati par gados vecākiem pacientiem, kuriem lietota maksimālā deva (120 mg dienā), ir ierobežoti, tādēļ, gados vecākiem pacientiem lietojot šādu devu, jāievēro piesardzība.

Diabētiskās perifēriskās neiropātijas izraisītas sāpes

Duloksetīna iedarbīgums diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšanā tika noteikts divos randomizētos, 12 nedēļu ilgos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos, fiksētas devas pētījumos, kuros piedalījās pieaugušie (vecumā no 22 līdz 88 gadiem) ar vismaz 6 mēnešus ilgām diabētiskām neiropātiskām sāpēm. Pacienti, kuri atbilda depresijas diagnostiskajiem kritērijiem, šajos pētījumos netika iekļauti. Primārais iznākums bija vidējais nedēļas rādītājs 24 stundu vidējam sāpēm, kuru intensitāti pacienti novērtēja 11 punktu Likerta skalā un atzīmēja dienasgrāmatā.

Abos pētījumos duloksetīns, lietojot to 60 mg vienu reizi dienā un 60 mg divreiz dienā, nozīmīgi samazināja sāpes, salīdzinot ar placebo. Dažiem pacientiem zāļu iedarbība izpaudās jau ārstēšanas pirmajā nedēļā. Vidējā sāpju samazinājuma atšķirība abās aktīvās terapijas grupās statistiski nozīmīgi neatšķīrās. Ziņoto sāpju samazināšanos par vismaz 30% novēroja aptuveni 65% pacientu duloksetīna grupās un 40% pacientu placebo grupā. Atbilstošie rādītāji sāpju samazinājumam par vismaz 50% bija attiecīgi 50% un 26%. Klīniskās atbildes reakcijas rašanās biežumu (sāpju samazināšanās par vismaz 50%) analizēja atkarībā no miegainības rašanās zāļu lietošanas laikā. Pacientu grupā, kuriem miegainība neradās, klīnisko atbildes reakciju novēroja 47% duloksetīnu lietojošo pacientu un 27% placebo lietojošo pacientu. Klīniskās atbildes reakcijas biežums pacientiem, kuriem radās miegainība, bija 60% duloksetīna lietotāju un 30% placebo lietotāju. Pacienti, kuriem 60 dienu ārstēšanas laikā sāpes nebija samazinājušās par vismaz 30%, šāds sāpju samazinājums turpmākās terapijas laikā bija maz ticams.

Atklātā ilgstošā nekontrolētā pētījumā sāpju samazinājums pacientiem, kuriem bija radusies atbildes reakcija uz 8 nedēļu ārstēšanu ar duloksetīnu 60 mg vienu reizi dienā, tas saglabājās arī turpmākos 6 mēnešus, vērtējot pēc izmaiņām Īsās Sāpju aptaujas (*Brief Pain Inventory*, BPI) 24 stundu vidējo sāpju skalā.

Pediatriskā populācija

Duloksetīns nav pētīts pacientiem līdz septiņu gadu vecumam.

Divos randomizētos, dubultmaskētos, paralēlu grupu klīniskos pētījumos piedalījās 800 pediatriski pacienti vecumā no 7 līdz 17 gadiem ar depresiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Abos šajos pētījumos bija 10 nedēļu ilga ar placebo un ar aktīvo vielu (fluoksetīnu) kontrolēta akūtā fāze, kurai sekoja sešus mēnešus ilgs ar aktīvo vielu kontrolēts pētījuma turpinājums. Pārstrādātās Bērnu depresijas novērtējuma skalas (*Children's Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) rādītāju pārmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām ne duloksetīna (30-120 mg), ne aktīvās kontroles grupā (fluoksetīns 20-40 mg) statistiski nozīmīgi neatšķīrās no placebo. Zāļu lietošanas pārtraukšanas biežums nevēlamas blakusparādības dēļ pacientiem duloksetīna grupā bija lielāks nekā fluoksetīna grupā, galvenokārt sliktas dūšas dēļ. 10 nedēļu ilgā akūtās ārstēšanas periodā tika ziņots par pašnāvniecisku uzvedību (duloksetīna grupā 0/333 [0%], fluoksetīna grupā 2/225 [0,9%], placebo grupā 1/220 [0,5%]). Visā pētījuma 36 nedēļu gaitā 6 no 333 pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti iedalīti duloksetīna grupā, un 3 no 255 pacientiem, kas sākotnēji bija randomizēti iedalīti fluoksetīna grupā, novēroja pašnāvniecisku uzvedību (pēc zāļu kopējās iedarbības standartizētā sastopamība bija 0,039 gadījumi uz pacientgadu duloksetīna grupā un 0,026 gadījumi uz pacientgadu fluoksetīna grupā). Pašnāvniecisku uzvedību duloksetīna lietošanas laikā novēroja arī vienam pacientam, kas no placebo grupas pārgāja uz duloksetīna grupu.

Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā piedalījās 272 pacienti vecumā no 7 līdz 17 gadiem ar ģeneralizētu trauksmi. Pētījumam bija 10 nedēļu ilga ar placebo kontrolēta akūtās terapijas fāze, kurai sekoja 18 nedēļu ilgs ārstēšanas perioda pagarinājums. Šajā pētījumā tika izmantota elastīga devu shēma, lai devu varētu lēni palielināt no 30 mg vienu reizi dienā līdz lielākai devai (maksimālā deva bija 120 mg vienu reizi dienā). Pēc 10 terapijas nedēļām duloksetīna grupā bija statistiski lielāks ģeneralizētas trauksmes simptomu samazinājums, vērtējot pēc PARS smaguma pakāpes skalas ģeneralizētai trauksmei (vidējā atšķirība starp duloksetīna un placebo grupām bija 2,7 punkti [95% TI 1,3-4,0]). Šīs iedarbības turpmākā saglabāšanās netika vērtēta. 10 nedēļu akūtās terapijas fāzē zāļu lietošanas pārtraukšanas biežums blakusparādību dēļ duloksetīna grupā un placebo grupā statistiski nozīmīgi neatšķīrās. Diviem pacientiem, kuri pēc akūtās fāzes placebo vietā bija sākuši lietot duloksetīnu, pagarinājuma fāzē duloksetīna lietošanas laikā radās pašnāvnieciska uzvedība. Secinājumus par kopējo ieguvumu un riska attiecību šajā vecuma grupā nav iespējams izdarīt (skatīt arī 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Veikts viens pētījums ar pediatriskiem pacientiem, kam bija juvenils primāras fibromialģijas sindroms (JPFS), un pētījuma laikā ar duloksetīnu ārstēto pacientu grupa pēc primārā iznākuma neatšķīrās no placebo grupas. Tas nozīmē, ka šajā pediatrisko pacientu populācijā efektivitāte netika pierādīta. Randomizētajā dubultmaskētajā, ar placebo kontrolētajā duloksetīna pētījumā ar paralēlām grupām piedalījās 184 pusaudži vecumā no 13 līdz 18 gadiem (vidējais vecums bija 15,53 gadi), kuriem bija JPFS. Pētījumam bija 13 nedēļu ilgs dubultmaskēts periods, un tā laikā pacienti randomizēti saņēma 30 vai 60 mg duloksetīna dienas devas vai placebo. Vērtējot pēc primārā iznākuma, tā noteikšanai izmantojot pēc Brief Pain Inventory (BPI) iegūto vidējo sāpju intensitātes novērtējumu, nav novērota duloksetīna efektivitāte, atvieglojot sāpes: sākotnējo mazāko kvadrātu (MK) vidējās pārmaiņas 13. nedēļā saskaņā ar sāpju intensitātes vidējo novērtējumu pēc BPI placebo grupā bija -0,97 salīdzinājumā ar -1,62 30 un 60 mg duloksetīna devu grupās ($p = 0,052$). Pētījumā iegūtie drošumu raksturojošie rezultāti atbilda pazīstamajam duloksetīna drošuma profilam.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par duloksetīnu saturošo atsaucē zāļu lietošanu visās pediatriskās populācijās apakšgrupās depresijas, diabētisku neiropatisku sāpju un ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Duloksetīns tiek lietots kā viens enantiomērs. Duloksetīnu plaši metabolizē oksidatīvie enzīmi (CYP1A2 un polimorfiskais CYP2D6), bet pēc oksidācijas notiek konjugācija. Duloksetīna

farmakokinētika liecina par lielu mainību starp atšķirīgiem pacientiem (parasti 50–60%), ko daļēji izraisa dzimums, vecums, smēķēšanas statuss un CYP2D6 metabolizētāja statuss.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas duloksetīns labi uzsūcas, un C_{max} tiek sasniegta 6 stundas pēc devas lietošanas. Duloksetīna absolūtā iekšķīgā biopieejamība ir no 32% līdz 80% (vidēji 50%). Uzturs palielina laiku līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai no 6 līdz 10 stundām, un tas uz nozīmības robežas samazina uzsūkšanās apjomu (par aptuveni 11%). Šīm pārmaiņām nav klīniskas nozīmes.

Izkliede

Aptuveni 96% duloksetīna saistās ar cilvēka plazmas olbaltumiem. Duloksetīns saistās gan ar albumīnu, gan ar alfa-1 skābo glikoproteīnu. Saistīšanos ar olbaltumiem neietekmē ne nieru, ne aknu darbības traucējumi.

Biotransformācija

Duloksetīns tiek plaši metabolizēts, un metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar urīnu. Divi P450 citohromi – 2D6 un 1A2 – katalizē divu galveno metabolītu – 4-hidroksiduloksetīna glikuronīda konjugāta un 5-hidroksi-6-metoksiduloksetīna sulfāta konjugāta – veidošanos. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro*, duloksetīna metabolīti asinsritē tiek uzskatīti par farmakoloģiski neaktīviem. Duloksetīna farmakokinētika pacientiem ar vāju CYP2D6 metabolismu (vāji metabolizētāji) nav īpaši pētīta. Ierobežoti dati liecina, ka šiem pacientiem ir augstāks duloksetīna līmenis plazmā.

Eliminācija

Duloksetīna eliminācijas pusperiods ir no 8 līdz 17 stundām (vidēji 12 stundas). Pēc intravenozas devas ievadīšanas duloksetīna plazmas klīrenss ir no 22 l/h līdz 46 l/h (vidēji 36 l/h). Pēc perorālas devas ievadīšanas duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss ir no 33 l/h līdz 261 l/h (vidēji 101 l/h).

Īpašas pacientu grupas

Dzimums

Vīriešiem un sievietēm atklātas farmakokinētikas atšķirības (sievietēm šķietamais plazmas klīrenss ir par aptuveni 50% mazāks). Tā kā klīrensa diapazoni pārkļājas, farmakokinētikas atšķirības atkarībā no dzimuma neattieksnē ieteikumu sievietēm lietot mazāku devu.

Vecums

Starp gados jaunākām un gados vecākām sievietēm (≥ 65 gadi) atklātas farmakokinētikas atšķirības (gados vecākām pacientēm AUC bija par aptuveni 25%, bet pusperiods – par aptuveni 25% lielāks), taču šo atšķirību lielums nav pietiekams, lai attaisnotu devas pielāgošanu. Kopumā, gados vecāku pacientu terapijā ieteicams ievērot piesardzību (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS), kuriem tiek veikta dialīze, ir 2 reizes lielāka duloksetīna C_{max} un AUC nekā klīniski veselīgi cilvēki. Datu par duloksetīna farmakokinētiku pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ir maz.

Aknu darbības traucējumi

Vidēji smaga aknu slimība (B grupa pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekmēja duloksetīna farmakokinētiku. Pacientiem ar vidēji smagu aknu slimību duloksetīna šķietamais plazmas klīrenss bija par 79% mazāks, šķietamais terminālais eliminācijas pusperiods bija 2,3 reizes lielāks un AUC bija 3,7 reizes lielāks nekā klīniski veselīgi cilvēki. Duloksetīna un tā metabolītu farmakokinētika pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju nav pētīta.

Sievietes bērna barošanas ar krūti laikā

Duloksetīna ietekmi pētīja 6 sievietēm, kuras baroja bērnu ar krūti un bija vismaz 12 nedēļas pēc dzemdībām. Duloksetīns ir konstatēts mātes pienā, un līdzsvara koncentrācija mātes pienā ir aptuveni viena ceturtdaļa no koncentrācijas plazmā. Lietojot 40 mg divas reizes dienā, tā daudzums mātes pienā ir aptuveni 7 µg dienā. Zīdīšana neietekmēja duloksetīna farmakokinētiku.

Pediatriskā populācija

Bērniem vecumā no 7 līdz 17 gadiem ar depresiju duloksetīna farmakokinētika pēc perorālas 20–120 mg devu lietošanas vienu reizi dienā tika raksturota, izmantojot populācijas modelēšanas analīzes un 3 pētījumos iegūtus datus. Saskaņā ar šo modeli prognozētā duloksetīna līdzsvara koncentrācija pediatrisku pacientu plazmā vairumā gadījumu bija tajā pašā intervālā, kāds novērots pieaugušiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testu sērijā duloksetīns nebija genotoksisks un žurkām tas nebija kancerogēns žurkām. Kancerogenitātes pētījumā žurkām aknās tika novērotas daudzkodolainas šūnas, bet citu histopatoloģisku pārmaiņu nebija. Šo parādību izraisošais mehānisms un klīniskā nozīme nav zināma. Peļu mātītēm, kas duloksetīnu saņēma 2 gadus, biežāk konstatēja hepatocelulāras adenomas un karcinomas tikai lielas devas grupā (144 mg/kg dienā), taču to uzskatīja par aknu mikrosomālo enzīmu indukcijas izraisītu parādību. Šo peļu pētījumu datu nozīme cilvēkam nav zināma. Žurku mātītēm, kas saņēma duloksetīnu (45 mg/kg dienā) pirms pārošanās un tās laikā, kā arī grūsnības sākumā, novēroja mazāku mātītes barības patēriņu un ķermeņa masu, pārošanās cikla pārtraukumu, mazākus dzīvi dzimušo mazuļu rādītājus un pēcnācēju dzīvotspēju, kā arī pēcnācēju augšanas aizkavēšanos, ja aprēķinātais sistēmiskās iedarbības līmenis nepārsniedza maksimālo klīnisko iedarbību (AUC). Embriotoksicitātes pētījumā trušiem biežāk novēroja kardiovaskulāras un skeleta malformācijas, ja sistēmiskās iedarbības līmenis bija zemāks nekā maksimālā klīniskā iedarbība (AUC). Citā pētījumā, kurā tika pārbaudīta cita duloksetīna sāls lielāka deva, nenovēroja nekādas malformācijas. Prenatālās/postnatālās toksicitātes pētījumā žurkām duloksetīns izraisīja nelabvēlīgu ietekmi uz pēcnācēju uzvedību, ja iedarbības līmenis bija zemāks par maksimālo klīnisko iedarbību (AUC).

Pētījumos ar jaunām žurkām pēc 45 mg/kg lielu dienas devu lietošanas tika novērota pārejoša ietekme uz nervu sistēmu un uzvedību, kā arī nozīmīga ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanās, aknu enzīmu aktivitātes inducēšana un hepatocelulāra vakuolizācija. Duloksetīna kopējā toksicitāte jaunām žurkām bija tāda pati kā pieaugušām žurkām. Līmenis, kādā nerodas nekādas nevēlamas blakusparādības, bija 20 mg/kg/dienā.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Saharoze
Kukurūzas ciete
Hipromeloze
Talks
Hipromelozes acetāta sukcināts
Trietilcitrāts

Kapsulas apvalks

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš

- indigokarmīns (E132),
- titāna dioksīds (E171),

- želatīns
- Kapsulas korpuss*
- titāna dioksīds (E171),
 - želatīns.

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

Kapsulas vāciņš

- indigokarmīns (E132),
- titāna dioksīds (E171),
- želatīns

Kapsulas korpuss

- dzeltenais dzelzs oksīds (E172),
- titāna dioksīds (E171),
- želatīns.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Necaurspīdīgas PVH/PHTFE/Alu blisteru plāksnītes vai caurspīdīgas PVH/PVDH/Alu blisteru plāksnītes.

Iepakojuma lielums:

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

7, 28, 56, 84 un 98 kapsulas

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

14, 28, 56, 84 un 98 kapsulas

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

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 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2015. gada 20. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 13. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SALOKĀMA PAPIĒRA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīds daudzumā, kas atbilst 30 mg duloksetīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Duloxetine Zentiva 30 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SALOKĀMA PAPĪRA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīds daudzumā, kas atbilst 60 mg duloksetīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur saharozi.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
28 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
56 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
84 zarnās šķīstošās cietās kapsulas
98 zarnās šķīstošās cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Duloxetine Zentiva 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
duloxetinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Zentiva logo

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Duloxetine Zentiva 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas Duloxetine Zentiva 60 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

duloxetine

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Duloxetine Zentiva un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Duloxetine Zentiva lietošanas
3. Kā lietot Duloxetine Zentiva
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Duloxetine Zentiva
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Duloxetine Zentiva un kādam nolūkam to lieto

Duloxetine Zentiva satur aktīvo vielu duloksetīnu. Duloxetine Zentiva paaugstina serotonīna un noradrenalīna līmeni nervu sistēmā.

Duloxetine Zentiva lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- depresiju,
- ģeneralizētu trauksmi (hroniska trauksmes vai nervozitātes sajūta),
- diabētiskas neiropātijas izraisītas sāpes (tās bieži apraksta kā dedzinošas, durstošas, smeldzošas, asas vai elektriskajam triecienam līdzīgas sajūtas. Skartajā vietā ir iespējams jušanas zudums vai arī sāpes var izraisīt pieskārieni, siltums, aukstums vai spiediens).

Lielākajai daļai cilvēku, kuriem ir depresija vai trauksme, Duloxetine Zentiva sāk iedarboties divu nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas sākšanas, taču pašsajūta var uzlaboties arī tikai pēc 2-4 nedēļām. Ja pēc šī laika nejūtaties labāk, pastāstiet par to savam ārstam. Ārsts var turpināt Jums parakstīt Duloxetine Zentiva, kad jūtaties labāk, lai nepieļautu depresijas vai trauksmes atkārtošanos.

Cilvēkiem ar diabētiskas perifēriskas neiropātijas izraisītām sāpēm pašsajūta var sākt uzlaboties pēc dažām nedēļām. Ja pēc diviem mēnešiem nejūtaties labāk, konsultējieties ar savu ārstu.

2. Kas Jums jāzina pirms Duloxetine Zentiva lietošanas

Nelietojiet Duloxetine Zentiva šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret duloksetīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums ir smaga nieru slimība;
- ja pašlaik lietojat vai iepriekšējo 14 dienu laikā esat lietojis citas zāles, kuras sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI) (skatīt "Citas zāles un Duloxetine Zentiva");

- ja Jūs lietojat fluvoksamīnu, kuru parasti lieto depresijas ārstēšanai, ciprofloksacīnu vai enoksacīnu, ko lieto dažu infekciju ārstēšanai;
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas satur duloksetīnu (skatīt “Citas zāles un Duloxetine Zentiva”).

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir augsts asinsspiediens vai sirds slimība. Ārsts Jums pastāstīs, vai Jūs drīkstat lietot Duloxetine Zentiva.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Turpmāk norādīti iemesli, kāpēc Duloxetine Zentiva varētu nebūt Jums piemērots. Pirms Duloxetine Zentiva lietošanas konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- ja lietojat citas zāles depresijas ārstēšanai (skatīt punktu “Citas zāles un Duloxetine Zentiva”);
- ja lietojat augu preparātu – divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*);
- ja Jums ir nieru slimība;
- ja Jums ir bijušas krampju lēkmes;
- ja Jums ir bijusi mānija;
- ja Jums ir bipolāri traucējumi;
- ja Jums ir acu slimības, piemēram, noteikta veida glaukoma (paaugstināts acs iekšējais spiediens);
- ja Jums bijuši asinsreces traucējumi (nosliece uz zilumu veidošanos), īpaši, ja Jūs esat grūtniece (skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”);
- ja Jums ir pazemināta nātrija līmeņa risks (piemēram, ja lietojat diurētiskos līdzekļus, īpaši gadījumos, ja esat gados vecāks cilvēks);
- ja pašlaik lietojat citas zāles, kas var izraisīt aknu bojājumu;
- ja lietojat opioīdu grupas zāles, piemēram, buprenorfinu saturošas zāles, tramadolu un petidīnu. Šo zāļu lietošana kopā ar Duloxetine Zentiva var izraisīt serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt “Citas zāles un Duloxetine Zentiva”);
- ja lietojat citus duloksetīnu saturošus medikamentus (skatīt “Citas zāles un Duloxetine Zentiva”).

Duloxetine Zentiva var izraisīt nemiera sajūtu vai nespēju nosēdēt vai stāvēt mierīgi. Ja tā notiek ar Jums, noteikti pastāstiet par to ārstam.

Ar ārstu Jums jāsažinās arī šādā gadījumā:

Ja Jums rodas šādas pazīmes un simptomi – nemiers, halucinācijas, koordinācijas zudums, ātra sirdsdarbība, paaugstināta ķermeņa temperatūra, straujas asinsspiediena pārmaiņas, pārmērīgi aktīvi refleksi, caureja, koma, slikta dūša, vemšana, jo tās var liecināt par serotonīna sindromu.

Smagākajā formā serotonīna sindroms var līdzināties malignam neuroleptiskajam sindromam (MNS). MNS pazīmes un simptomi var būt šādu izpausmju kombinācija – drudzis, paātrināta sirdsdarbība, svīšana, izteikts muskuļu stīvums, apjukums, paaugstināts muskuļu enzīmu līmenis (nosaka asins analīzēs).

Tādas zāles kā Duloxetine Zentiva (tā sauktie SSRI/SNRI) var izraisīt seksuālās disfunkcijas simptomus (skatīt 4. punktu). Dažos gadījumos šie simptomi saglabājās arī pēc terapijas pārtraukšanas.

Domas par pašnāvību un depresijas vai trauksmes saasinājums

Ja Jums ir depresija un/vai trauksme, dažkārt Jums var rasties domas par kaitējuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību. Sākot antidepresantu lietošanu, šīs domas var pastiprināties, jo šīm zālēm ir nepieciešams laiks, lai tās sāktu iedarboties. Parasti tas ir apmēram divas nedēļas, taču dažreiz ir nepieciešams arī ilgāks laiks.

Šādas domas Jums biežāk var rasties, ja:

- Jums iepriekš ir bijušas domas par pašnāvību vai ļaunuma nodarīšanu sev;
- Jūs esat gados jauns pieaugušais. Klīniskajos pētījumos iegūtā informācija liecina, ka jauniešiem līdz 25 gadu vecumam ar psihiskiem traucējumiem, kuri tiek ārstēti ar kādu no antidepresantiem, ir lielāks pašnāvnieciskas uzvedības risks.

Ja Jums rodas domas par ļaunuma nodarīšanu sev vai par pašnāvību, jebkurā diennakts laikā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai dodieties uz slimnīcu.

Jūs varat pastāstīt radniekam vai tuvam draugam, ka Jums ir depresija vai trauksme, un iedot viņiem izlasīt šo lietošanas instrukciju. Jūs varat palūgt, lai viņi Jums pasaka, ja viņiem šķiet, ka Jūsu depresija vai trauksme pastiprinās, vai viņus uztrauc izmaiņas Jūsu uzvedībā.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam

Duloxetine Zentiva parasti nedrīkst lietot bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam. Jums arī jāzina, ka pacientiem līdz 18 gadu vecumam, lietojot šīs grupas zāles, ir lielāks tādu blakusparādību kā pašnāvības mēģinājuma, pašnāvniecisku domu un naidīguma (galvenokārt agresijas, opozicionāras uzvedības un dusmu) iespējamība. Ārsts tomēr var parakstīt Duloxetine Zentiva pacientiem līdz 18 gadu vecumam, ja uzskata to par labāko attiecīgajam pacientam. Ja ārsts ir parakstījis Duloxetine Zentiva pacientam, kurš vēl nav sasniedzis 18 gadu vecumu, un Jūs vēlaties to pārrunāt, lūdzu, sazinieties ar ārstu. Ja Duloxetine Zentiva lieto pacients, kurš nav sasniedzis 18 gadu vecumu, noteikti jāinformē ārsts, ja lietošanas laikā rodas vai pastiprinās iepriekš minētie simptomi. Turklāt pagaidām nav ilgtermiņā apkopota informācija par duloksetīna ilgstošas lietošanas drošumu uz šīs vecuma grupas pacientu augšanu, nobriešanu un kognitīvo un ar uzvedību saistīto attīstību.

Citas zāles un Duloxetine Zentiva

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot; arī par tādām, kuras izsniedz bez receptes.

Duloxetine Zentiva galvenā sastāvdaļa duloksetīns tiek lietots arī medikamentos, ko lieto, ārstējot citas slimības: diabētiskās neiropatijas izraisītas sāpes, depresiju, trauksmi un urīna nesaturēšanu. Ir jāizvairās no vairāku duloksetīnu saturošu medikamentu lietošanas vienlaicīgi. Ja jau lietojat citus medikamentus, kuru sastāvā ir duloksetīns, konsultējieties ar savu ārstu.

Ārstam jāizlemj, vai Jūs drīkstat lietot Duloxetine Zentiva kopā ar citām zālēm. **Nesāciet un nepārtrauciet jebkādu zāļu, ieskaitot bezrecepšu zāļu un ārstniecības augu preparātu, lietošanu, pirms neesat konsultējies ar ārstu.**

Pastāstiet savam ārstam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- **monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI).** Jūs nedrīkstat lietot Duloxetine Zentiva, ja pašlaik lietojat vai nesen (pēdējo 14 dienu laikā) esat lietojis citu antidepresantu, ko sauc par monoamīnoksidāzes inhibitoru (MAOI). MAOI piemēri ir moklobemīds (antidepresants) un linezolīds (antibiotika). MAOI lietošana kopā ar daudzām recepšu zālēm, arī Duloxetine Zentiva, var izraisīt smagas un pat dzīvību apdraudošas blakusparādības. Pēc MAOI lietošanas pārtraukšanas ir jāpaiet vismaz 14 dienām, līdz varat sākt Duloxetine Zentiva. Arī MAOI drīkst lietot ne ātrāk par 5 dienām pēc Duloxetine Zentiva lietošanas pārtraukšanas;
- **zāles, kas izraisa miegainību.** Tās var būt ārsta parakstītas zāles, piemēram, benzodiazepīni, stipri pretsāpju līdzekļi, antipsihotiskie līdzekļi, fenobarbitāls un prethistamīna līdzekļi;
- **zāles, kas paaugstina serotonīna līmeni.** Triptāni, triptofāns, SSAI (piemēram, paroksetīns un fluoksetīns), SNAI (piemēram, venlafaksīns), tricikliskie antidepresanti (piemēram, klomipramīns, amitriptilīns), divšķautņu asinszāle, MAOI (piemēram, moklobemīds un linezolīds) un opioīdu grupas zāles, piemēram, buprenorfīnu saturošas zāles, tramadolu un petidīnu. Šīs zāles var palielināt blakusparādību risku, piemēram, serotonīna sindromu (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Ja, lietojot šīs zāles kopā ar Duloxetine Zentiva, rodas kādi neparasti simptomi, Jums ir jāapmeklē ārsts;
- **iekšķīgi lietojami antikoagulantī vai antiagreganti.** Zāles, kuras lieto asins šķidrināšanai vai trombu veidošanās mazināšanai. Šīs zāles var palielināt asiņošanas iespējamību.

Duloxetine Zentiva kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Duloxetine Zentiva var lietot gan kopā ar pārtiku, gan tukšā dūšā. Ja Duloxetine Zentiva lietošanas laikā lietojat alkoholu, jāievēro piesardzība.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Pastāstiet ārstam, ja Duloxetine Zentiva lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība vai to plānojat. Duloxetine Zentiva drīkst lietot tikai tad, ja esat ar ārstu pārrunājusi iespējamo labvēlīgo iedarbību, kā arī visus iespējamus riskus nedzimušam bērnam.
- Pārliecinieties, ka Jūsu vecmāte un/vai ārsts zina, ka lietojat Duloxetine Zentiva. Lietojot grūtniecības laikā, līdzīgas zāles (SSAI) var palielināt risku, ka bērnam radīsies nopietni traucējumi, kurus sauc par persistējošu pulmonālu hipertensiju jaundzimušajam un kuru dēļ bērna elpošana kļūst ātrāka, bet āda kļūst zilgana. Šie simptomi parasti sākas pirmajās 24 stundās pēc bērna dzimšanas. Ja tā notiek ar Jūsu bērnu, Jums nekavējoties jāsazinās ar savu vecmāti un/vai ārstu.
- Ja lietojat Duloxetine Zentiva grūtniecības beigu periodā, Jūsu bērnam pēc piedzimšanas var būt daži simptomi. Tie parasti rodas tūlīt pēc piedzimšanas vai dažu dienu laikā pēc piedzimšanas. Šie simptomi var būt muskuļu vājums, trīce, nemierīgums, ēdināšanas grūtības, elpošanas traucējumi un krampji. Ja Jūsu bērnam pēc piedzimšanas ir kāds no šiem simptomiem vai esat norūpējusies par sava bērna veselību, sazinieties ar savu ārstu vai vecmāti, kas dos Jums padomu.
- Ja lietojat Duloxetine Zentiva grūtniecības beigu periodā, Jums ir palielināts pārmērīgas maksts asiņošanas risks neilgi pēc dzemdībām, īpaši, ja Jums ir bijuši asiņošanas traucējumi. Jūsu ārstam vai vecmātei ir jāzina, ka Jūs lietojat duloksetīnu, lai viņi varētu Jums ieteikt, kā rīkoties.
- Pieejamie dati par duloksetīna lietošanu pirmajos trijos grūtniecības mēnešos neliecina par palielinātu kopējo iedzimtu patoloģiju risku bērnam. Ja duloksetīnu lieto grūtniecības otrajā pusē, var būt palielināts bērna priekšlaicīgas dzimšanas risks (6 papildu gadījumi, kad bērns dzimis priekšlaicīgi, uz katrām 100 sievietēm, kuras lieto duloksetīnu grūtniecības otrajā pusē), galvenokārt starp grūtniecības 35. un 36. nedēļu.
- Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Duloxetine Zentiva lietošana barošanas ar krūti periodā nav ieteicama. Jums jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Duloxetine Zentiva var izraisīt miegainību vai reiboni. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, līdz neesat noskaidrojis, kā Duloxetine Zentiva Jūs ietekmē.

Duloxetine Zentiva satur saharozi

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Duloxetine Zentiva

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Duloxetine Zentiva paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsula jānorij vesela, uzdzerot ūdeni.

Depresijas un diabētiskās neiropātijas izraisītu sāpju ārstēšanai

Parastā Duloxetine Zentiva deva ir 60 mg vienu reizi dienā, taču ārsts parakstīs Jums piemērotāko devu.

Ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai

Parastā Duloxetine Zentiva sākumdeva ir 30 mg vienu reizi dienā, un pēc tam vairumam pacientu ir jālieto 60 mg vienu reizi dienā, taču Jums nepieciešamo devu noteiks ārsts. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas pret Duloxetine Zentiva lietošanu, devu var pielāgot līdz maksimāli 120 mg dienā.

Lai būtu vieglāk atcerēties par Duloxetine Zentiva lietošanu, ieteicams to lietot vienā un tajā pašā dienas laikā.

Pārrunājiet ar ārstu, cik ilgi Jums jāturpina lietot Duloxetine Zentiva. Nepārtrauciet lietot Duloxetine Zentiva un nemainiet tā devu, iepriekš neaprunājoties ar ārstu. Lai Jums kļūtu labāk, ir svarīgi pareizi ārstēt slimību. Ja slimība netiek ārstēta, tā var neizzust, bet kļūt nopietnāka un grūti ārstējama.

Ja esat lietojis Duloxetine Zentiva vairāk, nekā noteikts

Ja esat lietojis Duloxetine Zentiva vairāk, nekā ārsts Jums parakstījis, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu. Pārdozēšanas simptomi ir miegainība, koma, serotonīna sindroms (reta reakcija, kas var izraisīt eiforijas sajūtu, miegainību, kustību neveiklību, nemieru, reibuma sajūtu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji, vemšana un ātra sirdsdarbība.

Ja esat aizmirsis lietot Duloxetine Zentiva

Ja esat aizmirsis lietot zāļu devu, ieņemiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja gandrīz jau pienācis nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet tikai vienu devu kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nelietojiet vairāk Duloxetine Zentiva dienā, nekā ārsts Jums parakstījis vienai dienai.

Ja Jūs pārtraucat lietot Duloxetine Zentiva

NEPĀRTRAUCIET kapsulu lietošanu, ja ārsts to nav norādījis, pat tad, ja jūtaties labāk. Ja ārsts uzskatīs, ka Duloxetine Zentiva Jums vairāk nav jālieto, viņš lūgs Jūs zāļu devu samazināt pakāpeniski vismaz 2 nedēļu laikā, pirms pārtraukt ārstēšanu pavisam.

Dažiem pacientiem, kuri Duloxetine Zentiva lietošanu pārtraukuši pēkšņi, radušies šādi simptomi:

- reibonis, tirpšanas sajūta, piemēram, durstīšanas vai elektriskās strāvas triecieniem līdzīga sajūta (īpaši galvā), miega traucējumi (spilgti sapņi, murgaini sapņi, nespēja gulēt), nespēks, miegainība, nemiers vai uzbudinājums, trauksme, slikta dūša vai vemšana, trīcēšana (trīce), galvassāpes, muskuļu sāpes, aizkaitināmība, caureja, pastiprināta svīšana vai reibonis.

Šie simptomi parasti nav nopietni un izzūd pāris dienu laikā, taču tad, ja Jums ir satraucoši simptomi, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs blakusparādības parasti ir vieglas vai vidēji smagas un bieži izzūd pēc pāris nedēļām.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes, miegainība;
- slikta dūša, sausa mute.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- ēstgribas trūkums;
- miega traucējumi, nemiers, pavājināta dzimumtieksme, trauksme, grūtības vai nespēja sasniegt orgasmu, neparasti sapņi;
- reibonis, gausums, trīce, notirpums, ieskaitot ādas notirpumu vai durstošu vai dedzinošu sajūtu;
- redzes miglošanās;
- troksnis ausīs (trokšņa saklausīšana ausīs bez ārējas skaņas klātbūtnes);
- jūtamas sirdsklauves krūškurvī;

- paaugstināts asinsspiediens, pietvīkums;
- pastiprināta žāvāšanās;
- aizcietējums, caureja, vēdersāpes, vemšana, grēmas vai gremošanas traucējumi, gāzu izdalīšanās no zarnām;
- pastiprināta svīšana, (niezoši) izsitumi;
- sāpes muskuļos, muskuļu spazmas;
- sāpīga urinācija, bieža urinēšana;
- problēmas panākt erekciju, izmainīta ejakulācija;
- kritieni (vairumā gadījumu gados vecākiem cilvēkiem), nespēks;
- ķermeņa masas samazināšanās.

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, ar šīm zālēm ārstējot depresiju un pirmo reizi sākot šo zāļu lietošanu, nedaudz samazinājās ķermeņa masa. Pēc sešus mēnešus ilgas ārstēšanas ķermeņa masa bija palielinājusies un atbilda atbilstoša vecuma un dzimuma bērnu un pusaudžu ķermeņa masai.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- rīkles iekaisums, kas izraisa balss aizsmakumu;
- domas par pašnāvību, miega traucējumi, zobu griešana, dezorientācijas sajūta, motivācijas trūkums;
- pēkšņas neapzinātas muskuļu spazmas vai raustīšanās, nemiera sajūta vai nespēja mierīgi nosēdēt vai nostāvēt, nervozitāte, apgrūtināta koncentrēšanās, izmainīta garšas sajūta, grūtības kontrolēt kustības, piemēram, koordinācijas trūkums vai neapzinātas muskuļu kustības, nemierīgo kāju sindroms, neapmierinoša miega kvalitāte;
- palielinātas acu zīlītes (acu tumšā vidusdaļa), redzes traucējumi;
- reibonis vai “galvas griešanās” sajūta (vertigo), ausu sāpes;
- ātra un/vai neregulāra sirdsdarbība;
- samaņas zudums, reibonis, apreibuma sajūta vai samaņas zudums pieceļoties stāvus, auksti roku un/vai kāju pirksti;
- spiediena sajūta rīklē, asiņošana no deguna;
- vemšana ar asinīm vai melni, darvai līdzīgi izkārnījumi (fēces), gastroenterīts, atraugas, apgrūtināta rīšana;
- aknu iekaisums, kas var izraisīt vēdersāpes un ādas vai acu baltumu dzelti;
- svīšana naktī, nātrene, auksti sviedri, jutīgums pret saules gaismu, pastiprināta nosliece uz zilumu rašanos;
- muskuļu saspringums, muskuļu raustīšanās;
- apgrūtināta urinēšana vai nespēja urinēt, apgrūtināta urinēšanas uzsākšana, urinēšana naktī, lielāks urīna tilpums nekā parasti, pavājināta urīna plūsma;
- patoloģiska asiņošana no maksts, menstruālā cikla traucējumi, tostarp stipra, sāpīga, neregulāra vai ilgstoša menstruālā asiņošana, neparasti viegla menstruāla asiņošana vai tās trūkums, sāpes sēkliniekos vai sēklinieku maisiņā;
- sāpes krūškurvī, salšanas sajūta, slāpes, drebuļi, karstuma sajūta, gaitas traucējumi;
- ķermeņa masas pieaugums;
- Duloxetine Zentiva var izraisīt pārmaiņas, kuras Jūs varat arī neapzināties, piemēram, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos vai kālija, kreatinīna fosfokināzes, cukura vai holesterīna līmeņa paaugstināšanos asinīs.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem)

- nopietna alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni ar mēles vai lūpu pietūkumu, alerģiskas reakcijas;
- samazināta vairogdziedzera aktivitāte, kas var izraisīt nogurumu vai ķermeņa masas pieaugumu;
- dehidratācija, zems nātrija līmenis asinīs (galvenokārt gados vecākiem cilvēkiem; simptomi var būt reibonis, nespēks, apjukums, miegainība vai stiprs nogurums, vai sliktu dūšu vai vemšanu; smagāki simptomi ir samaņas zudums, krampji vai kritieni), neatbilstošas antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms (NADHSS);

- pašnāvnieciska uzvedība, mānija (pārmērīga aktivitāte, haotiskas domas un samazināta nepieciešamība pēc miega), halucinācijas, agresija un dusmas;
- “serotonīna sindroms” (reta reakcija, kas var izraisīt eiforijas sajūtu, miegainību, neveiklumu, nemieru, apreibuma sajūtu, drudzi, svīšanu vai muskuļu stīvumu), krampji;
- paaugstināts spiediens acī (glaukoma);
- klepus, sēkšana un elpas trūkums, kas var būt vienlaikus ar paaugstinātu temperatūru,
- mutes dobuma iekaisums, koši sarkanu asiņu piejaukums izkārnījumos, nepatīkama smaka izelpā, resnās zarnas iekaisums (izraisa caureju);
- aknu mazspēja, ādas vai acu baltumu dzelte;
- Stīvensa-Džonsona sindroms (nopietna slimība ar ādas pūšļu rašanos mutes dobumā, ap acīm un uz dzimumorgāniem), smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas vai rīkles pietūkumu (angioneirotiskā tūska);
- žokļa muskuļa sasprindzinājums;
- izmainīts urīna aromāts;
- menopauzei raksturīgie simptomi, piena patoloģiska veidošanās vīriešiem vai sievietēm;
- pārmērīga maksts asiņošana neilgi pēc dzemdībām (pēcdzemdību asiņošana).

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem):

- ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- pazīmes un simptomi, kas liecina par traucējumiem, ko sauc par stresa kardiomiopātiju, un kas var ietvert sāpes krūškurvī, aizdusu, reiboni, ģīboni, neritmisku sirdsdarbību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Duloxetine Zentiva

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Duloxetine Zentiva satur

Aktīvā viela ir duloksetīns. Katra kapsula satur duloksetīna hidrohlorīdu, kas atbilst 30 mg vai 60 mg duloksetīna.

Citas sastāvdaļas ir:

Kapsulas saturs: saharoze, kukurūzas ciete, hipromeloze, talks, hipromelozes acetāta sukcināts, trietilcitrāts.

Kapsulas apvalks:

Duloxetine Zentiva 30 mg

Kapsulas vāciņš: indigokarmīns (E132), titāna dioksīds (E171), želatīns

Kapsulas korpuss: titāna dioksīds (E171), želatīns

Duloxetine Zentiva 60 mg

Kapsulas vāciņš: indigokarmīns (E132), titāna dioksīds (E171), želatīns

Kapsulas korpus: dzeltenais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171), želatīns

Duloxetine Zentiva ārējais izskats un iepakojums

Duloxetine Zentiva ir zarnās šķīstošas cietās kapsulas. Katrā Duloxetine Zentiva kapsulā ir duloksetīna hidrohlorīda lodītes ar pārklājumu, kas tās pasargā no kuņģa skābes.

Pieejams divu stiprumu Duloxetine Zentiva: 30 mg un 60 mg.

30 mg kapsulas ir cietas, necaurspīdīgas, aptuveni 15,9 mm garas želatīna kapsulas ar baltu necaurspīdīgu korpusu un gaišzilu necaurspīdīgu vāciņu; kapsulā ir pelēcīgas līdz gaišbrūni dzeltenas sfēriskas lodītes.

60 mg kapsulas ir cietas, necaurspīdīgas, aptuveni 19,4 mm garas želatīna kapsulas ar zilganu necaurspīdīgu korpusu un gaišzilu necaurspīdīgu vāciņu; kapsulā ir pelēcīgas līdz gaišbrūni dzeltenas sfēriskas lodītes.

Duloxetine Zentiva 30 mg pieejams iepakojumā pa 7, 28, 56, 84 un 98 kapsulām.

Duloxetine Zentiva 60 mg pieejams iepakojumā pa 14, 28, 56, 84 un 98 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Praha 10

Čehija

Ražotājs

Zentiva S.A.

Bulevardul Pallady Theodor Nr. 50

032266 Bucharest

Rumānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.

Тел: +35924417136

PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.

Tel: +420 267 241 111

PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS

Tlf: +45 787 68 400

PV-Denmark@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +352 208 82330

PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.

Tel.: +36 1 299 1058

PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.

Tel: +356 2034 1796

PV-Malta@zentiva.com

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: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.