

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule gastrorezistente.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține duloxetină 30 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

Excipienți: zahăr 8,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente.

Corp alb opac, imprimat cu '30 mg', și capac albastru opac, imprimat cu '9543'.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Adulți

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi, administrată în prize divizate egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei manifestă variabilitate inter-individuală mare (vezi 5.2). În consecință, unii pacienți care răspund insuficient la 60 mg pot să beneficieze de o doză mai mare.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 2 luni. În cazul pacienților cu un răspuns la tratament inițial inadecvat, răspunsul suplimentar după acest interval de timp este puțin probabil.

Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat regulat (cel puțin la fiecare trei luni) (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Nu se recomandă nici o ajustare a dozajului la pacienții vârstnici numai pe baza vârstei. Totuși, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat la pacienții cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30 până la 80 ml/min). DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min; vezi pct. 4.3).

Înteruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă. La întreruperea definitivă a tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, doza trebuie scăzută treptat într-o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de sevraj (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după o scădere a dozei sau la întreruperea definitivă a tratamentului apar simptome intolerabile, se poate lua în considerare reinstituirea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să descrească doza, dar într-un ritm mai gradat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminooxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

Boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în asociere cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (inhibitori potenți ai CYP1A2), dat fiind că această asociere duce la concentrații plasmatice ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată deoarece există un risc potențial de criză hipertensivă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Manie și crize comițiale

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau crize comițiale.

Midriaza

În asociere cu duloxetina, s-a raportat midriază; în consecință, este necesară prudență la prescrierea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM la pacienții cu tensiune intraoculară crescută sau la cei cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă

La unii pacienți, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectului noradrenergic ale duloxetinei. Au fost raportate cazuri de criză hipertensivă la duloxetină, în special la pacienții cu hipertensiune arterială pre-existentă. Ca urmare, la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiace cunoscute, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni ar putea fi agravate de creșterea frecvenței cardiace sau de creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, este necesară prudență atunci când duloxetina este utilizată împreună cu medicamente ce îi pot afecta metabolismul (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților ce prezintă o creștere susținută a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu duloxetină trebuie avută în vedere fie o scădere a dozei, fie întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu duloxetină nu va fi inițiat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă supuși hemodializei (clearance al creatininei <30 ml/min) apar concentrații plasmatiche crescute ale duloxetinei. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3. Pentru informații în legătură cu pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

Utilizarea împreună cu antidepresive

Atunci când DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se utilizează în asociere cu antidepresive este necesară prudență. Nu este recomandată în special asocierea cu IMAO selectivi reversibili.

Sunătoarea

În cursul utilizării concomitente a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cu preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), reacțiile adverse pot fi mai frecvente.

Depresia, ideea și comportamentele suicidare

Cu toate că DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu este indicat în tratamentul depresiei, substanța sa activă (duloxetina) există și ca medicament antidepresiv. Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, acte de autoagresiune și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dat fiind că ameliorarea poate să nu aibă loc în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării. Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideea suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideea sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O metaanaliză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepresive utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepresive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului s-au raportat cazuri de ideea și comportamente suicidare (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze ori de câte ori apar orice fel de gânduri sau sentimente neplăcute sau simptome depresive. Dacă, în cursul tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, pacientul dezvoltă agitație sau simptome depresive, trebuie solicitat suport medical specializat, dat fiind că depresia este o afecțiune medicală severă. Dacă se ia decizia de a se institui tratament farmacologic antidepresiv, se recomandă întreruperea treptată a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani

Nu s-au făcut studii clinice cu duloxetină la pacienții pediatrici. DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copii și adolescenții tratați cu antidepresive, în comparație cu cei tratați cu placebo, în studiile clinice, s-au observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a se observa apariția simptomelor suicidare. Adicional, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Hemoragii

S-au raportat tulburări hemoragice, cum ar fi echimoze, purpură și hemoragie gastro-intestinală în timpul tratamentului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și cu inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN). Se recomandă prudență la pacienții care iau anticoagulante și/sau medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor și la pacienții cu tendințe hemoragice cunoscute.

Hiponatremia

La administrarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, s-a raportat rar hiponatremie, predominant la vârstnici. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum ar fi pacienții vârstnici, cirotici sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice. Hiponatremia se poate datora sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Întreruperea tratamentului

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de sevraj sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 45% dintre pacienții tratați cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM și 23% dintre cei care au luat placebo.

Riscul apariției simptomelor de sevraj constatat cu ISRS și IRSN depinde de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate severă. Simptomele apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacienți care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și se remit de obicei în curs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat în cazul întreruperii definitive a tratamentului, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, în conformitate cu necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatizia/neliniștea psihomotorie

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizate printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate dăuna.

Medicamente care conțin duloxetină

Duloxetina este utilizată sub diferite denumiri comerciale pentru câteva indicații (tratamentul durerii din neuropatia diabetică, episoadele depresive majore și incontinența urinară de efort). Utilizarea concomitentă a mai multor astfel de produse trebuie evitată.

Hepatită/creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri au apărut în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

Zahăr

Capsulele gastrorezistente DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM conțin zahăr. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicația SNC: riscul utilizării duloxetinei în asociere cu alte medicamente active asupra SNC nu a fost evaluat sistematic, cu excepția cazurilor descrise la acest punct. În consecință, se recomandă prudență atunci când DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se asociază cu alte medicamente și substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfonomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO): datorită riscului de sindrom serotoninergic, DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminoxidazei (IMAO) sau timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al duloxetinei, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO, trebuie să treacă cel puțin 5 zile de la întreruperea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM (vezi pct. 4.3).

În cazul IMAO selectivi, reversibili, ca moclobemida, riscul de sindrom serotoninergic este mai redus. Totuși, utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM concomitent cu IMAO selectivi, reversibili nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Sindromul serotoninergic: în cazuri rare, la pacienții care au luat ISRS (de exemplu, paroxetină, fluoxetină) concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se utilizează concomitent cu antidepressive serotoninergice cum ar fi ISRS, triciclice cum ar fi clomipramina sau amitriptilina, sunătoare (Hypericum perforatum), venlafaxina sau triptanii, tramadolul, petidina și triptofanul.

Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de CYP1A2: Farmacocinetica teofilinei, un substrat al CYP1A2, nu a fost afectată semnificativ de asocierea cu duloxetină (60 mg de două ori pe zi).

Medicamente metabolizate de CYP2D6: Duloxetina este un inhibitor moderat al CYP2D6. Când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Asocierea duloxetinei (40 mg de două ori pe zi) crește cu 71% ASC la starea de echilibru a tolterodinei (2 mg de două ori pe zi), dar nu afectează farmacocinetica metabolitului activ 5-hidroxil și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM în asociere cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepressive triciclice [ATC] ca de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină) în special dacă acestea au index terapeutic mic (cum ar fi flecainida, propafenona și metoprololul).

Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene: rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice *in vivo* ale interacțiunilor medicamentoase.

Anticoagulantele și antiagregante plachetare: Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare datorită unui risc potențial crescut de sângerare. S-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost administrată concomitent cu warfarină. Totuși, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea duloxetinei concomitent cu warfarina în condițiile atingerii stării de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

Efectele altor medicamente asupra duloxetinei

Antiacide și antagoniști H₂: asocierea duloxetinei cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra ratei sau extinderii absorbției duloxetinei după administrarea unei doze orale de 40 mg.

Inhibitorii CYP1A2: deoarece în metabolizarea duloxetinei este implicat CYP1A2, utilizarea concomitentă a duloxetinei cu inhibitorii potenți ai CYP1A2 are probabilitate de a determina concentrații mai ridicate ale duloxetinei. Fluvoxamina (100 mg o dată pe zi), un inhibitor potent al CYP1A2, a redus clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu circa 77% și a crescut ASC_{0-t} de 6 ori. Ca urmare, DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie administrat în asociere cu inhibitorii potenți ai CYP1A2, cum ar fi fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Inductorii CYP1A2: Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatice cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea duloxetinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la niveluri ale expunerii sistemice (ASC) la duloxetină mai reduse decât expunerea clinică maximă (vezi pct. 5.3).

Riscul potențial la om este necunoscut. Similar altor medicamente serotoninergice, la nou născut pot apare simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM trebuie utilizat în cursul sarcinii numai dacă beneficiul

potențial matern justifică riscul potențial pentru făt. Femeilor trebuie să li se recomande să anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în cursul tratamentului.

Alăptarea

Conform unui studiu efectuat la 6 paciente în perioada de lactație, care nu își alăptau copiii, duloxetina se elimină foarte puțin în laptele uman. Doza zilnică estimată în mg/kg la sugar, este aproximativ 0,14% din doza maternă (vezi pct. 5.2). Dat fiind că siguranța duloxetinei la sugari nu este cunoscută, utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM în cursul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM poate fi asociat cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care prezintă sedare sau amețeli să evite orice activități cu risc crescut ca de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate spontan și în studiile clinice controlate placebo (cuprinzând un total de 6828 pacienți, 4199 cu duloxetină și 2629 cu placebo).

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții cu neuropatie diabetică dureroasă tratați cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM au fost: greață, cefalee, uscăciunea gurii, somnolență și amețeli.

Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>					
	Scădere în greutate	Creștere în greutate Creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei	Creșterea colesterolemiei		
<i>Tulburări cardiace</i>					
	Palpitații	Tahicardie Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>					
Cefalee (14,3%) Somnolență (10,7%) Amețeli (10,2%)	Tremor Parestezii	Mioclonie Nervozitate Tulburări ale atenției Letargie Disgeuzie Diskinezie Somn	Convulsii		Sindrom serotoninergic Simptome extrapiramidale Acatizie Neliniște

		neodihnitor			psihomotorie
<i>Tulburări oculare</i>					
	Vedere neclară	Midriază Tulburare vizuală	Glaucom		
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>					
	Tinitus ¹	Vertij Otalgie			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					
	Căscat	Constricție faringiană Epistaxis			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>					
Greață (24,3%) Xerostomie (12,8%)	Constipație Diaree Vărsături Dispepsie Flatulență	Gastroenterită Eructații Gastrită	Stomatită Respirație urât mirositoare Hematochezie		Hemoragie gastro-intestinală
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					
		Retenție urinară Disurie Dificultate la urinare Nicturie Poliurie Scăderea fluxului urinar	Miros anormal al urinei		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					
	Hipersudorație Erupții cutanate	Transpirații nocturne Urticarie Dermatită de contact Reacții de fotosensibilizare Tendință crescută la echimoze			Edem angioneurotic Sindrom Stevens-Johnson
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					
	Durere musculo-scheletală Tensiune musculară Spasm muscular	Fasciculații musculare	Trismus		
<i>Tulburări endocrine</i>					
			Hipotiroidie		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					
	Scăderea	Hiperglicemie	Deshidratare Hiponatremie		SIADH

	apetitului alimentar	(raportată în special la pacienții diabetici)			
<i>Infecții și infestări</i>					
		Laringită			
<i>Tulburări vasculare</i>					
	Congestie facială	Creșterea tensiunii arteriale Răcire a extremităților Sincopă ² Hipotensiune ortostatică ²			Hiper- tensiune arterială Criză hipertensivă
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>					
	Oboseală Durere abdominală	Stare de rău Senație de frig Senație de cald Sete Frison Indispoziție Tulburări ale mersului			Durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					
			Tulburare de hipersensibilita te Reacție anafilactică		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					
		Creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină) Hepatită ³ Leziuni acute hepatice			Icter Insuficiență hepatică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>					
	Disfuncție erectilă	Tulburare de ejaculare Ejaculare întârziată Disfuncție sexuală Hemoragii în sfera ginecologică	Simptome specifice menopauzei		

<i>Tulburări psihice</i>					
	Insomnie Agitație Scăderea libidoului Anxietate Disorgasmie Vise neobișnuite	Tulburare a somnului Bruxism Dezorientare Apatie	Manie Halucinații Agresivitate și furie ⁴		Ideație suicidară ⁵ Comportament suicidar ⁵

¹Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost de asemenea raportate și după întreruperea tratamentului.

²Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și sincopă au fost raportate în special la inițierea tratamentului.

³Vezi pct. 4.4

⁴Cazurile de agresivitate și furie au fost raportate în special la începutul tratamentului sau după întreruperea sa.

⁵Cazurile de ideație suicidală și comportament suicidal au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

Întreruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de sevraj. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv paretezii), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, iritabilitate, diaree, hiperhidroză și vertij.

În general, în cazul ISRS și IRSN, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și auto-limitate, dar la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. În consecință se recomandă ca, atunci când tratamentul cu duloxetină nu mai este necesar, să se treacă la întreruperea treptată, prin descreșterea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. HbA_{1c} a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină cât și la cei tratați cu placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a HbA_{1c} atât în grupul cu duloxetină cât și în cel cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupul tratat cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glicemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce la grupul cu asistență de rutină analizele de laborator respective au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

S-au obținut electrocardiograme de la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, 528 tratați cu duloxetină și 205 tratați cu placebo, în studii clinice cu durata de până la 13 săptămâni. Intervalul QT cu corecție pentru frecvență cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții tratați cu placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei cu placebo.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, singură sau în asociere cu alte medicamente, în doze de 5400 mg. Unele cazuri letale au fost raportate, în primul rând în supradozajul cu asocieri medicamentoase, dar și cu duloxetină singură, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină singură sau asociată cu alte medicamente) au inclus somnolență, comă, sindrom serotoninergic, crize comițiale, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratament specific (cum ar fi cu ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată cale respiratorie liberă. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. Spălătura gastrică poate fi indicată, dacă se practică la puțin timp după ingestie sau la pacientele simptomatice. Cărbunele activat poate fi util

pentru a limita absorbția. Duloxetina are volum de distribuție mare, fiind puțin probabil ca diureza forțată, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive. Cod ATC: N06AX21.

Duloxetina este un inhibitor bivalent al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici. La animale, duloxetina crește, în funcție de doză, valorile concentrației extracelulare ale serotoninei și noradrenalinei în diferite arii cerebrale.

În câteva modele preclinice ale durerii neuropate și inflamatorii, duloxetina normalizează pragurile algice și atenuează comportamentul algic într-un model experimental de durere persistentă. Se consideră că acțiunea de inhibare a durerii a duloxetinei este rezultatul potențării căilor descendente de inhibare a durerii din sistemul nervos central.

Eficacitatea duloxetinei în tratamentul durerii din neuropatia diabetică a fost stabilită în două studii randomizate, cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulți (22-88 ani) ce prezentau durere neuropată diabetică de cel puțin 6 luni. Pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic de tulburare depresivă majoră au fost excluși din aceste studii. Obiectivul primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, duloxetina 60 mg o dată pe zi și 60 mg de două ori pe zi a redus semnificativ durerea în comparație cu placebo. La unii pacienți, efectul a devenit vizibil în prima săptămână de tratament. Diferența ameliorării medii dintre cele două brațe terapeutice active nu a fost semnificativă. La aproximativ 65% dintre pacienții tratați cu duloxetină versus 40% dintre cei tratați cu placebo, s-a consemnat reducerea cu cel puțin 30% a raportărilor referitoare la durere. Cifrele corespunzătoare pentru reducerea cu cel puțin 50% a durerii au fost 50% și, respectiv, 26%. Ratele răspunsului clinic (ameliorarea durerii cu 50% sau mai mult) au fost analizate în funcție de apariția somnolenței în cursul tratamentului. La pacienții care nu au prezentat somnolență, răspunsul clinic s-a manifestat la 47% dintre cei care au primit duloxetină și la 27% dintre cei tratați cu placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost 60% cu duloxetină și 30% cu placebo. Este puțin probabil ca pacienții care nu au manifestat reducerea cu 30% a durerii în decurs de 60 zile de tratament să atingă acest nivel prin tratament mai îndelungat.

Într-un studiu deschis, de lungă durată, necontrolat, reducerea durerii la pacienții care au răspuns la tratamentul acut de 8 săptămâni cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg o dată pe zi a fost menținută pentru o perioadă de timp suplimentară de 6 luni conform măsurătorii parametrului durere medie pe 24 ore pe scala Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Duloxetina se administrează ca enantiomer unic. Duloxetina este metabolizată extensiv de enzimele oxidative (CYP1A2 și CYP2D6 polimorf), urmată de conjugare. Farmacocinetica duloxetinei manifestă variabilitate interindividuală mare (în general 50-60%), determinată în parte de sex, vârstă, fumat și statusului de metabolizator CYP2D6.

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu C_{max} care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% până la 80% (medie de 50%). Alimentele prelungesc de la 6 la 10 ore timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime și secundar reduc nivelul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nici o semnificație clinică. Duloxetina se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-I. Legarea de proteine nu este

afectată de insuficiența renală sau hepatică.

Duloxetina este metabolizată extensiv iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți majori, conjugatul glucuronid al 4-hidroxi-duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi 6-metoxi-duloxetinei, este catalizată de izoenzimele citocromului P450-2D6 și 1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori defecitari prin CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatice ale duloxetinei sunt mai mari.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei este cuprins între 8 până la 17 ore (în medie 12 ore). După o administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră până la 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o administrare orală, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 până la 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

Grupe speciale de pacienți:

Sex: au fost identificate diferențe farmacocinetice între sexe (clearance-ul plasmatic aparent este cu aproximativ 50% mai mic la femei). Pe baza suprapunerii limitelor clearance-ului, diferențele farmacocinetice legate de sex nu justifică recomandarea de a utiliza o doză mai mică la pacienții de sex feminin.

Vârstă: au fost identificate diferențe farmacocinetice între femeile mai tinere și cele mai vârstnice (≥ 65 ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire este cu aproximativ 25% mai lung la vârstnice), dar magnitudinea acestor modificări nu este suficientă pentru a justifica modificări ale dozei. Ca recomandare generală, este necesară prudență în tratamentul vârstnicilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența renală: pacienții cu nefropatii în stadiu final (NSF), dializați, au valori ale C_{max} și ASC ale duloxetinei de 2 ori mai mari în comparație cu subiecții sănătoși. Datele de farmacocinetică ale duloxetinei se limitează la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică: hepatopatiile moderate (Clasa B Child Pugh) au afectat farmacocinetica duloxetinei. În comparație cu subiecții sănătoși, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei a fost cu 79% mai mic, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2,3 ori mai mare iar ASC a fost de 3,7 ori mai mare la pacienții cu hepatopatie moderată. Farmacocinetica duloxetinei și a metaboliților ei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

Femei care alăptează: distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina se elimină în laptele matern iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este în jur de o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolani. În studiul de carcinogenitate la șobolan s-au constatat celule multinucleate în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul de fond și relevanța clinică sunt necunoscute. Femelele de șoarece care au primit duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că acestea sunt secundare inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date de la șoareci este necunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină (45 mg/kg și zi) înaintea și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a sarcinii au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului menstrual, indici reduși ai nașterilor de pui vii și ai supraviețuirii urmașilor și întârzierea creșterii urmașilor, la niveluri de expunere sistemică estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriotoxicitate la iepure, s-a observat o incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la niveluri de expunere

sistemică sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu s-au observat malformații într-un alt studiu, care a testat o doză mai mare a unei sări diferite a duloxetinei. În studiile toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la urmași la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Acetat succinat de hipromeloză
Zahăr
Sfere de zahăr
Talc
Dioxid de titan (E171)
Trietil citrat.

Învelișul capsulei:

30 mg:
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu
Dioxid de titan (E171)
Indigo Carmin (E132)
Cerneală verde comestibilă

Cerneala verde comestibilă conține:

Oxid negru de fer-sintetic (E172)
Oxid galben de fer-sintetic (E172)
Propilenglicol
Shellac.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din policlorură de vinil (PVC), polietilenă (PE) și policlorotrifluoretilenă (PCTFE), închis cu folie din aluminiu.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg este disponibil în ambalaje a 7, 28 și 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/471/003-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

8 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule gastrorezistente.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține duloxetină 60 mg de duloxetină (sub formă de clorhidrat).

Excipienți: zahăr 17,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente.

Corp verde opac, imprimat cu '60 mg', și capac albastru opac, imprimat cu '9542'.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală.

Adulți

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi, administrată în prize divizate egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei manifestă variabilitate inter-individuală mare (vezi 5.2). În consecință, unii pacienți care răspund insuficient la 60 mg pot să beneficieze de o doză mai mare.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 2 luni. În cazul pacienților cu un răspuns la tratament inițial inadecvat, răspunsul suplimentar după acest interval de timp este puțin probabil.

Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat regulat (cel puțin la fiecare trei luni) (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozajului la pacienții vârstnici numai pe baza vârstei. Totuși, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu există experiență privind administrarea la copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat la pacienții cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30 până la 80 ml/min). DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie administrat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min; vezi pct. 4.3).

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă. La întreruperea definitivă a tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, doza trebuie scăzută treptat într-o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de sevraj (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după o scădere a dozei sau la întreruperea definitivă a tratamentului apar simptome intolerabile, se poate lua în considerare reinstituirea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să descrească doza, dar într-un ritm mai gradat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminooxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

Boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în asociere cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (inhibitori potenți ai CYP1A2), dat fiind că această asociere duce la concentrații plasmatice ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată deoarece există un risc potențial de criză hipertensivă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Manie și crize comițiale

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau crize comițiale.

Midriaza

În asociere cu duloxetina, s-a raportat midriază; în consecință, este necesară prudență la prescrierea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM la pacienții cu tensiune intraoculară crescută sau la cei cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă

La unii pacienți, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectului noradrenergic ale duloxetinei. Au fost raportate cazuri de criză hipertensivă la duloxetină, în special la pacienții cu hipertensiune arterială pre-existentă. Ca urmare, la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiace cunoscute, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni ar putea fi agravate de creșterea frecvenței cardiace sau de creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, este necesară prudență atunci când duloxetina este utilizată împreună cu medicamente ce îi pot afecta metabolismul (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților ce prezintă o creștere susținută a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu duloxetină trebuie avută în vedere fie o scădere a dozei, fie întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu duloxetină nu va fi inițiat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă supuși hemodializei (clearance al creatininei <30 ml/min) apar concentrații plasmatiche crescute ale duloxetinei. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3. Pentru informații în legătură cu pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

Utilizarea împreună cu antidepresive

Atunci când DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se utilizează în asociere cu antidepresive este necesară prudență. Nu este recomandată în special asocierea cu IMAO selectivi reversibili.

Sunătoarea

În cursul utilizării concomitente a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cu preparate vegetale care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), reacțiile adverse pot fi mai frecvente.

Depresia, ideea și comportamentele suicidare

Cu toate că DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu este indicat în tratamentul depresiei, substanța sa activă (duloxetina) există și ca medicament antidepresiv. Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, acte de autoagresiune și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dat fiind că ameliorarea poate să nu aibă loc în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării. Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideea suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideea sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O metaanaliză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepresive utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepresive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului s-au raportat cazuri de ideea și comportamente suicidare (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze ori de câte ori apar orice fel de gânduri sau sentimente neplăcute sau simptome depresive. Dacă, în cursul tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, pacientul dezvoltă agitație sau simptome depresive, trebuie solicitat suport medical specializat, dat fiind că depresia este o afecțiune medicală severă. Dacă se ia decizia de a se institui tratament farmacologic antidepresiv, se recomandă întreruperea treptată a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani

Nu s-au făcut studii clinice cu duloxetină la pacienții pediatrici. DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copii și adolescenții tratați cu antidepresive, în comparație cu cei tratați cu placebo, în studiile clinice, s-au observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a se observa apariția simptomelor suicidare. Adicional, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Hemoragii

S-au raportat tulburări hemoragice, cum ar fi echimoze, purpură și hemoragie gastro-intestinală în timpul tratamentului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și cu inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN). Se recomandă prudență la pacienții care iau anticoagulante și/sau medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor și la pacienții cu tendințe hemoragice cunoscute.

Hiponatremia

La administrarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, s-a raportat rar hiponatremie, predominant la vârstnici. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum ar fi pacienții vârstnici, cirofici sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice. Hiponatremia se poate datora sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH).

Întreruperea tratamentului

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de sevraj sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, evenimentele adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 45% dintre pacienții tratați cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM și 23% dintre cei care au luat placebo.

Riscul apariției simptomelor de sevraj constatat cu ISRS și IRSN depinde de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate severă. Simptomele apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacienți care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și se remit de obicei în curs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat în cazul întreruperii definitive a tratamentului, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, în conformitate cu necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Acatizia/neliniștea psihomotorie

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizate printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacienții care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate dăuna.

Medicamente care conțin duloxetină

Duloxetina este utilizată sub diferite denumiri comerciale pentru câteva indicații (tratamentul durerii din neuropatia diabetică, episoadele depresive majore și incontinența urinară de efort). Utilizarea concomitentă a mai multor astfel de produse trebuie evitată.

Hepatită/creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri au apărut în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

Zahăr

Capsulele gastrorezistente DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM conțin zahăr. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicația SNC: riscul utilizării duloxetinei în asociere cu alte medicamente active asupra SNC nu a fost evaluat sistematic, cu excepția cazurilor descrise la acest punct. În consecință, se recomandă prudență atunci când DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se asociază cu alte medicamente și substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfonomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO): datorită riscului de sindrom serotoninergic, DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat în asociere cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminoxidazei (IMAO) sau timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al duloxetinei, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO, trebuie să treacă cel puțin 5 zile de la întreruperea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM (vezi pct. 4.3).

În cazul IMAO selectivi, reversibili, ca moclobemida, riscul de sindrom serotoninergic este mai redus. Totuși, utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM concomitent cu IMAO selectivi, reversibili nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Sindromul serotoninergic: în cazuri rare, la pacienții care au luat ISRS (de exemplu, paroxetină, fluoxetină) concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se utilizează concomitent cu antidepressive serotoninergice cum ar fi ISRS, triciclice cum ar fi clomipramina sau amitriptilina, sunătoare (Hypericum perforatum), venlafaxina sau triptanii, tramadolul, petidina și triptofanul.

Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de CYP1A2: Farmacocinetica teofilinei, un substrat al CYP1A2, nu a fost afectată semnificativ de asocierea cu duloxetină (60 mg de două ori pe zi).

Medicamente metabolizate de CYP2D6: Duloxetina este un inhibitor moderat al CYP2D6. Când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Asocierea duloxetinei (40 mg de două ori pe zi) crește cu 71% ASC la starea de echilibru a tolterodinei (2 mg de două ori pe zi), dar nu afectează farmacocinetica metabolitului activ 5-hidroxil și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM în asociere cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepressive triciclice [ATC] ca de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină) în special dacă acestea au index terapeutic mic (cum ar fi flecainida, propafenona și metoprololul).

Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene: rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice *in vivo* ale interacțiunilor medicamentoase.

Anticoagulantele și antiagregante plachetare: Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare datorită unui risc potențial crescut de sângerare. S-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost administrată concomitent cu warfarină. Totuși, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea duloxetinei concomitent cu warfarina în condițiile atingerii stării de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

Efectele altor medicamente asupra duloxetinei

Antiacide și antagoniști H₂: asocierea duloxetinei cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra ratei sau extinderii absorbției duloxetinei după administrarea unei doze orale de 40 mg.

Inhibitorii CYP1A2: deoarece în metabolizarea duloxetinei este implicat CYP1A2, utilizarea concomitentă a duloxetinei cu inhibitorii potenți ai CYP1A2 are probabilitate de a determina concentrații mai ridicate ale duloxetinei. Fluvoxamina (100 mg o dată pe zi), un inhibitor potent al CYP1A2, a redus clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu circa 77% și a crescut ASC_{0-t} de 6 ori. Ca urmare, DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie administrat în asociere cu inhibitorii potenți ai CYP1A2, cum ar fi fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Inductorii CYP1A2: Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatice cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date cu privire la utilizarea duloxetinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la niveluri ale expunerii sistemice (ASC) la duloxetină mai reduse decât expunerea clinică maximă (vezi pct. 5.3).

Riscul potențial la om este necunoscut. Similar altor medicamente serotoninergice, la nou născut pot apare simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM trebuie utilizat în cursul sarcinii numai dacă beneficiul

potențial matern justifică riscul potențial pentru făt. Femeilor trebuie să li se recomande să anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în cursul tratamentului.

Alăptarea

Conform unui studiu efectuat la 6 paciente în perioada de lactație, care nu își alăptau copiii, duloxetina se elimină foarte puțin în laptele uman. Doza zilnică estimată în mg/kg la sugar, este aproximativ 0,14% din doza maternă (vezi pct. 5.2). Dat fiind că siguranța duloxetinei la sugari nu este cunoscută, utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM în cursul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM poate fi asociat cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care prezintă sedare sau amețeli să evite orice activități cu risc crescut ca de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate spontan și în studiile clinice controlate placebo (cuprinzând un total de 6828 pacienți, 4199 cu duloxetină și 2629 cu placebo).

Reacțiile adverse cel mai frecvent observate la pacienții cu neuropatie diabetică dureroasă tratați cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM au fost: greață, cefalee, uscăciunea gurii, somnolență și amețeli.

Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele existente).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Frecvență necunoscută
<i>Investigații diagnostice</i>					
	Scădere în greutate	Creștere în greutate Creșteri ale valorilor creatin fosfokinazei	Creșterea colesterolemiei		
<i>Tulburări cardiace</i>					
	Palpitații	Tahicardie Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială			
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>					
Cefalee (14,3%) Somnolență (10,7%) Amețeli (10,2%)	Tremor Parestezii	Mioclonie Nervozitate Tulburări ale atenției Letargie Disgeuzie Diskinezie Somn	Convulsii		Sindrom serotoninergic Simptome extrapiramidale Acatizie Neliniște

		neodihnitor			psihomotorie
<i>Tulburări oculare</i>					
	Vedere neclară	Midriază Tulburare vizuală	Glaucom		
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>					
	Tinitus ¹	Vertij Otalgie			
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>					
	Căscat	Constricție faringiană Epistaxis			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>					
Greață (24,3%) Xerostomie (12,8%)	Constipație Diaree Vărsături Dispepsie Flatulență	Gastroenterită Eructații Gastrită	Stomatită Respirație urât mirositoare Hematochezie		Hemoragie gastro-intestinală
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>					
		Retenție urinară Disurie Dificultate la urinare Nicturie Poliurie Scăderea fluxului urinar	Miros anormal al urinei		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					
	Hipersudorație Erupții cutanate	Transpirații nocturne Urticarie Dermatită de contact Reacții de fotosensibilizare Tendință crescută la echimoze			Edem angioneurotic Sindrom Stevens-Johnson
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>					
	Durere musculo-scheletală Tensiune musculară Spasm muscular	Fasciculații musculare	Trismus		
<i>Tulburări endocrine</i>					
			Hipotiroidie		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>					
	Scăderea	Hiperglicemie	Deshidratare Hiponatremie		SIADH

	apetitului alimentar	(raportată în special la pacienții diabetici)			
<i>Infecții și infestări</i>					
		Laringită			
<i>Tulburări vasculare</i>					
	Congestie facială	Creșterea tensiunii arteriale Răcire a extremităților Sincopă ² Hipotensiune ortostatică ²			Hiper-tensiune arterială Criză hipertensivă
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>					
	Oboseală Durere abdominală	Stare de rău Sensație de frig Sensație de cald Sete Frison Indispoziție Tulburări ale mersului			Durere toracică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>					
			Tulburare de hipersensibilitate Reacție anafilactică		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					
		Creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină) Hepatită ³ Leziuni acute hepatice			Icter Insuficiență hepatică
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>					
	Disfuncție erectilă	Tulburare de ejaculare Ejaculare întârziată Disfuncție sexuală Hemoragii în sfera ginecologică	Simptome specifice menopauzei		

<i>Tulburări psihice</i>					
	Insomnie Agitație Scăderea libidoului Anxietate Disorgasmie Vise neobișnuite	Tulburare a somnului Bruxism Dezorientare Apatie	Manie Halucinații Agresivitate și furie ⁴		Ideație suicidară ⁵ Comportament suicidar ⁵

¹Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost de asemenea raportate și după întreruperea tratamentului.

²Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și sincopă au fost raportate în special la inițierea tratamentului.

³Vezi pct. 4.4

⁴Cazurile de agresivitate și furie au fost raportate în special la începutul tratamentului sau după întreruperea sa.

⁵Cazurile de ideație suicidală și comportament suicidal au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

Întreruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de sevraj. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv paretezii), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, iritabilitate, diaree, hiperhidroză și vertij.

În general, în cazul ISRS și IRSN, aceste evenimente sunt ușoare până la moderate și auto-limitate, dar la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. În consecință se recomandă ca, atunci când tratamentul cu duloxetină nu mai este necesar, să se treacă la întreruperea treptată, prin descreșterea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. HbA_{1c} a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină cât și la cei tratați cu placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a HbA_{1c} atât în grupul cu duloxetină cât și în cel cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupul tratat cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glicemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce la grupul cu asistență de rutină analizele de laborator respective au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

S-au obținut electrocardiograme de la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, 528 tratați cu duloxetină și 205 tratați cu placebo, în studii clinice cu durata de până la 13 săptămâni. Intervalul QT cu corecție pentru frecvență cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții tratați cu placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei cu placebo.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, singură sau în asociere cu alte medicamente, în doze de 5400 mg. Unele cazuri letale au fost raportate, în primul rând în supradozajul cu asocieri medicamentoase, dar și cu duloxetină singură, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină singură sau asociată cu alte medicamente) au inclus somnolență, comă, sindrom serotoninergic, crize comițiale, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratament specific (cum ar fi cu ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată cale respiratorie liberă. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. Spălătura gastrică poate fi indicată, dacă se practică la puțin timp după ingestie sau la pacientele simptomatice. Cărbunele activat poate fi util

pentru a limita absorbția. Duloxetina are volum de distribuție mare, fiind puțin probabil ca diureza forțată, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive. Cod ATC: N06AX21.

Duloxetina este un inhibitor bivalent al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici. La animale, duloxetina crește, în funcție de doză, valorile concentrației extracelulare ale serotoninei și noradrenalinei în diferite arii cerebrale.

În câteva modele preclinice ale durerii neuropate și inflamatorii, duloxetina normalizează pragurile algice și atenuează comportamentul algic într-un model experimental de durere persistentă. Se consideră că acțiunea de inhibare a durerii a duloxetinei este rezultatul potențării căilor descendente de inhibare a durerii din sistemul nervos central.

Eficacitatea duloxetinei în tratamentul durerii din neuropatia diabetică a fost stabilită în două studii randomizate, cu durată de 12 săptămâni, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulți (22-88 ani) ce prezentau durere neuropată diabetică de cel puțin 6 luni. Pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic de tulburare depresivă majoră au fost excluși din aceste studii. Obiectivul primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, duloxetina 60 mg o dată pe zi și 60 mg de două ori pe zi a redus semnificativ durerea în comparație cu placebo. La unii pacienți, efectul a devenit vizibil în prima săptămână de tratament. Diferența ameliorării medii dintre cele două brațe terapeutice active nu a fost semnificativă. La aproximativ 65% dintre pacienții tratați cu duloxetină versus 40% dintre cei tratați cu placebo, s-a consemnat reducerea cu cel puțin 30% a raportărilor referitoare la durere. Cifrele corespunzătoare pentru reducerea cu cel puțin 50% a durerii au fost 50% și, respectiv, 26%. Ratele răspunsului clinic (ameliorarea durerii cu 50% sau mai mult) au fost analizate în funcție de apariția somnolenței în cursul tratamentului. La pacienții care nu au prezentat somnolență, răspunsul clinic s-a manifestat la 47% dintre cei care au primit duloxetină și la 27% dintre cei tratați cu placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost 60% cu duloxetină și 30% cu placebo. Este puțin probabil ca pacienții care nu au manifestat reducerea cu 30% a durerii în decurs de 60 zile de tratament să atingă acest nivel prin tratament mai îndelungat.

Într-un studiu deschis, de lungă durată, necontrolat, reducerea durerii la pacienții care au răspuns la tratamentul acut de 8 săptămâni cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg o dată pe zi a fost menținută pentru o perioadă de timp suplimentară de 6 luni conform măsurătorii parametrului durere medie pe 24 ore pe scala Brief Pain Inventory (BPI).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Duloxetina se administrează ca enantiomer unic. Duloxetina este metabolizată extensiv de enzimele oxidative (CYP1A2 și CYP2D6 polimorf), urmată de conjugare. Farmacocinetica duloxetinei manifestă variabilitate interindividuală mare (în general 50-60%), determinată în parte de sex, vârstă, fumat și statusului de metabolizator CYP2D6.

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu C_{max} care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% până la 80% (medie de 50%). Alimentele prelungesc de la 6 la 10 ore timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime și secundar reduc nivelul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nici o semnificație clinică. Duloxetina se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-I. Legarea de proteine nu este

afectată de insuficiența renală sau hepatică.

Duloxetina este metabolizată extensiv iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți majori, conjugatul glucuronid al 4-hidroxi-duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi-6-metoxi-duloxetinei, este catalizată de izoenzimele citocromului P450-2D6 și 1A2. Pe baza studiilor *in vitro*, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori deficienți prin CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatice ale duloxetinei sunt mai mari.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei este cuprins între 8 până la 17 ore (în medie 12 ore). După o administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră până la 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o administrare orală, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 până la 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

Grupe speciale de pacienți:

Sex: au fost identificate diferențe farmacocinetice între sexe (clearance-ul plasmatic aparent este cu aproximativ 50% mai mic la femei). Pe baza suprapunerii limitelor clearance-ului, diferențele farmacocinetice legate de sex nu justifică recomandarea de a utiliza o doză mai mică la pacienții de sex feminin.

Vârstă: au fost identificate diferențe farmacocinetice între femeile mai tinere și cele mai vârstnice (≥ 65 ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire este cu aproximativ 25% mai lung la vârstnice), dar magnitudinea acestor modificări nu este suficientă pentru a justifica modificări ale dozei. Ca recomandare generală, este necesară prudență în tratamentul vârstnicilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiența renală: pacienții cu nefropatii în stadiu final (NSF), dializați, au valori ale C_{max} și ASC ale duloxetinei de 2 ori mai mari în comparație cu subiecții sănătoși. Datele de farmacocinetică ale duloxetinei se limitează la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiența hepatică: hepatopatiile moderate (Clasa B Child Pugh) au afectat farmacocinetica duloxetinei. În comparație cu subiecții sănătoși, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei a fost cu 79% mai mic, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 2,3 ori mai mare iar ASC a fost de 3,7 ori mai mare la pacienții cu hepatopatie moderată. Farmacocinetica duloxetinei și a metaboliților ei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

Femei care alăptează: distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina se elimină în laptele matern iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este în jur de o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolani. În studiul de carcinogenitate la șobolan s-au constatat celule multinucleate în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul de fond și relevanța clinică sunt necunoscute. Femelele de șoarece care au primit duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că acestea sunt secundare inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date de la șoareci este necunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină (45 mg/kg și zi) înaintea și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a sarcinii au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului menstrual, indici reduși ai nașterilor de pui vii și ai supraviețuirii urmașilor și întârzierea creșterii urmașilor, la niveluri de expunere sistemică estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriotoxicitate la iepure, s-a observat o incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la niveluri de expunere

sistemică sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu s-au observat malformații într-un alt studiu, care a testat o doză mai mare a unei sări diferite a duloxetinei. În studiile toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la urmași la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Hipromeloză
Acetat succinat de hipromeloză
Zahăr
Sfere de zahăr
Talc
Dioxid de titan (E171)
Trietil citrat.

Învelișul capsulei:

60 mg:
Gelatină
Lauril sulfat de sodiu
Dioxid de titan (E171)
Indigo Carmin (E132)
Oxid galben de fer (E172)
Cerneală albă comestibilă

Cerneala albă comestibilă conține:
Dioxid de titan (E171)
Propilenglicol
Shellac
Povidonă.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din policlorură de vinil (PVC), polietilenă (PE) și policlorotrifluoretilenă (PCTFE), închis cu folie din aluminiu.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg este disponibil în ambalaje a 28 și 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/471/011-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

8 Octombrie 2008

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

A DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei

Lilly S.A.
Avenida de la Industria No 30
28108 Alcobendas
Madrid
Spania

B CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Sistem de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, așa cum este descris în versiunea 5.2 din Aprilie 2009 prezentată în Modulul 1.8.1. al Autorizației de punere pe piață, va fi funcțional înainte ca medicamentul să fie lansat pe piață precum și pe toată perioada în care acesta este comercializat.

Plan de Management al Riscului

DAPP se angajează să realizeze studiile și activitățile suplimentare de farmacovigilență detaliate în Planul de Farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în versiunea 0 din 24 Aprilie 2008 a Planului de Management al Riscului (PMR) prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări consecutive ale PMR aprobate de către CHMP.

În conformitate cu recomandările CHMP cu privire la Sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, un PMR actualizat trebuie depus în același moment cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS).

Suplimentar, va fi depus un PMR actualizat:

- Când se primesc noi informații ce pot avea impact asupra specificației de siguranță actuale, planului de farmacovigilență sau a activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 zile de la atingerea unui reper important (farmacovigilență sau reducere la minimum a riscului)
- La cererea EMEA

RPAS

Până la o nouă decizie, ciclul RPAS al Duloxetine Boehringer Ingelheim va corespunde celui atribuit produsului de referință, Ariclim.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTHI PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 30 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, capsule gastrorezistente.
Duloxetină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține duloxetină 30 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr
A se citi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 capsule gastrorezistente
28 capsule gastrorezistente
98 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**
capsule gastrorezistente 30 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule gastrorezistente
Duloxetină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTHI PENTRU CAPSULE GASTROREZISTENTE A 60 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, capsule gastrorezistente.
Duloxetină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține duloxetină 60 mg (sub formă de clorhidrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține zahăr
A se citi prospectul pentru mai multe informații

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 capsule gastrorezistente
98 capsule gastrorezistente

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**
capsule gastrorezistente 60 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule gastrorezistente
Duloxetină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg capsule gastrorezistente

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg capsule gastrorezistente

Duloxetină (sub formă de clorhidrat)

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect:

1. Ce este DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM
3. Cum să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM crește cantitatea de serotonină și norepinefrină în sistemul nervos central.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni denumită neuropatie diabetică (descrișă frecvent ca o senzație de arsură, junghi, înțepătură, săgetare, durere sau ca un șoc electric. În zona afectată fie se poate pierde sensibilitatea, fie poate apare senzație de durere la atingere, căldură, frig sau apăsare).

La mulți pacienți cu neuropatie diabetică, efectul DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se poate observa în decurs de o săptămână de tratament.

2. ÎNAINTE SĂ LUĂȚI DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

NU luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM dacă:

- sunteți alergic (hipersensibil) la duloxetină sau la oricare dintre celelalte componente ale DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM
- suferiți de o boală de ficat
- suferiți de o boală severă de rinichi
- luați sau ați luat în ultimele 14 zile un alt medicament denumit inhibitor de monoaminoxidază - IMAO (vezi pct. de mai jos 'Utilizarea altor medicamente')
- luați fluvoxamină care este utilizată de obicei pentru tratamentul depresiei, ciprofloxacina sau enoxacină care sunt utilizate pentru tratamentul unor infecții

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți tensiunea arterială crescută. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă puteți să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM.

Aveți grijă deosebită când utilizați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

Din motivele enumerate mai jos, este posibil ca DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM să nu fie potrivit pentru dumneavoastră. Discutați cu medicul înainte de a lua medicamentul dacă:

- luați medicamente pentru tratamentul depresiei (vezi 'Utilizarea altor medicamente')
- urmați tratament cu sunătoare, un preparat vegetal (*Hypericum perforatum*)
- suferiți de o boală de rinichi
- ați avut crize convulsive (epilepsie)
- ați suferit de manie
- suferiți de tulburare bipolară
- aveți probleme cu ochii, cum ar fi unele forme de glaucom (creșterea presiunii din interiorul ochiului)
- ați suferit în trecut de tulburări hemoragice (tendință de a face cu ușurință vânătăi)
- ați putea avea o cantitate scăzută de sodiu în sânge
- urmați un tratament cu un alt medicament ce poate determina afectarea ficatului
- luați alte medicamente conținând duloxetină
- aveți intoleranță la unele glucide (vezi partea finală a pct. 2)
- aveți în vedere întreruperea tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM (vezi pct. 3)

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM poate să producă o senzație de neliniște sau incapacitatea de a sta liniștită, așezată sau în picioare. Dacă vi se întâmplă acest lucru, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră.

Gânduri de sinucidere și agravarea stării dvs. de depresie sau de anxietate

Depresia și/sau tulburările de anxietate de care suferiți vă pot provoca uneori idei de auto-vătămare sau sinucidere. Acestea se pot accentua la începerea tratamentului cu medicamente antidepresive, deoarece acțiunea acestor medicamente se produce în timp, de obicei în aproximativ două săptămâni și câteodată și mai mult.

Sunteți mai înclinat spre astfel de idei dacă:

- ați avut anterior gânduri de sinucidere sau auto-vătămare.
- sunteți de vârstă adultă tânără. Informația rezultată din studiile clinice arată existența unui risc crescut de comportament suicidal la adulții în vârstă de mai puțin de 25 de ani, care suferă de o afecțiune psihică și au urmat un tratament cu un antidepresiv.

În cazul în care aveți gânduri de auto-vătămare sau sinucidere, indiferent de moment, contactați-vă imediat medicul sau adresați-vă fără întârziere unui spital.

Poate fi util să vă adresați unei rude sau unui prieten apropiat, căruia să-i spuneți că vă simțiți deprimat sau că suferiți de o tulburare de anxietate și pe care să-l rugați să citească acest prospect. În același timp, puteți ruga persoana respectivă să vă spună dacă nu consideră că starea dvs. de anxietate s-a agravat sau dacă o îngrijorează vreo modificare apărută în comportamentul dvs.

Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM nu trebuie utilizat la copiii și adolescenții sub 18 ani. Trebuie să știți că pacienții sub 18 ani prezintă un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse, precum încercarea de sinucidere, gândurile de sinucidere și ostilitatea (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie), atunci când utilizează medicamente din această clasă. În plus nu a fost încă demonstrată siguranța pe termen lung a DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM privind creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală la acest grup de vârstă.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Duloxetina, principalul component al DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, este conținut și de alte medicamente, pentru alte afecțiuni:

- depresie, anxietate și incontinența urinară

Folosirea în același timp a mai mult de unul dintre aceste medicamente trebuie evitată. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă luați deja alte medicamente care conțin duloxetină.

Medicul curant trebuie să decidă dacă puteți sau nu să luați în același timp atât DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cât și alte medicamente. **Nu începeți sau nu încetați să luați orice fel de medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală sau preparate vegetale, înainte de a discuta cu medicul dumneavoastră.**

De asemenea, trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele:

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO): Nu trebuie să utilizați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM împreună cu un IMAO sau la mai puțin de 14 zile după ce ați întrerupt un IMAO. Dacă luați un IMAO împreună cu multe dintre medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală, inclusiv cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, pot apărea reacții adverse grave sau care pot pune viața în pericol. După ce ați încetat să mai luați un IMAO, trebuie să așteptați cel puțin 14 zile înainte de a putea să utilizați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM. De asemenea, după ce încetați să mai luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, trebuie să așteptați cel puțin 5 zile înainte de a utiliza un IMAO.

Medicamente care produc somnolență: Acestea cuprind medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală incluzând benzodiazepine, medicamente puternice împotriva durerilor, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice.

Medicamente care cresc cantitatea de serotonină: triptani, tramadol, triptofan, anumite antidepresive: ISRS (cum ar fi paroxetina și fluoxetina), triciclice (cum ar fi clomipramina, amitriptilina) și venlafaxina. Aceste medicamente cresc riscul de apariție a reacțiilor adverse; dacă aveți orice fel de simptome neobișnuite atunci când luați oricare dintre aceste medicamente împreună cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, trebuie să vă prezentați la medicul dumneavoastră.

Anticoagulante orale: medicamente care subțiază sângele. Aceste medicamente pot crește riscul de sângerare.

Utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM cu alimente și băuturi

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM se poate lua cu sau fără alimente. În mod special este necesară prudență în cazul în care consumați băuturi ce conțin alcool etilic în timp ce faceți tratament cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă:

- rămâneți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă în timp ce luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM. Nu trebuie să utilizați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM decât după ce ați discutat cu medicul dumneavoastră potențialele beneficii așteptate și orice riscuri potențiale pentru copilul încă nenăscut.
- alăptați. Utilizarea DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM în cursul alăptării nu este recomandată. Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM vă poate face să vă simțiți somnolent sau amețit. Nu conduceți vehicule și nu folosiți nici un fel de unelte sau utilaje înainte de a ști cum vă afectează DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM.

Informații importante privind unele componente ale DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM conține zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide vă rugăm să-l întrebați înainte de a folosi acest medicament.

3. CUM SĂ LUAȚI DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

Luați întotdeauna DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza obișnuită de DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este de 1 capsulă (60 mg) o dată pe zi, dar medicul vă va prescrie doza care este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este pentru administrare orală. Trebuie să înghițiți capsula întreagă, cu apă.

Pentru a nu uita să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, poate fi mai ușor să o luați la aceeași oră în fiecare zi.

Discutați cu medicul despre durata tratamentului cu DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM. Nu încetați să mai luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM fără să fi discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult decât trebuie din DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

Anunțați imediat medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă ați luat mai mult decât cantitatea de DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM prescrisă de medic.

Dacă uitați să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

Dacă ați omis o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Totuși, dacă este timpul pentru doza următoare, nu mai luați doza omisă și luați o singură doză, ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza pe care ați uitat-o. Nu luați mai mult decât cantitatea zilnică de DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM care v-a fost prescrisă.

Dacă încetați să luați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

NU încetați să luați capsulele fără avizul medicului dumneavoastră, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă medicul consideră că nu mai aveți nevoie de DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM, vă va cere să reduceți doza pe parcursul a cel puțin 2 săptămâni înainte de a înceta cu totul tratamentul. Unii pacienți care încetează brusc să mai utilizeze DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM după mai mult de 1 săptămână de tratament, au avut simptome ca de exemplu:

- amețeli, senzație de înțepături/furnicături, tulburări ale somnului (vise neobișnuit de intense, coșmaruri sau insomnie), stare de neliniște sau agitație, stare de anxietate, greață sau vărsături, tremor, dureri de cap, stare de iritabilitate, diaree, transpirație excesivă sau amețeli.

De obicei aceste simptome nu sunt grave și dispar în câteva zile, dar dacă aveți simptome care vă deranjează, trebuie să cereți sfatul medicului.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM poate provoca reacții adverse, cu toate că acestea nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții sunt ușoare până la moderate și adesea dispar după câteva săptămâni.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 pacienți tratați)

- greață (senzație de rău), dureri de cap, gură uscată, somnolență și amețeli.

Reacții adverse frecvente (pot afecta 1 până la 10 utilizatori din 100 pacienți tratați)

- oboseală, anxietate, stare de agitație sau vise neobișnuite

- tremor sau lipsă de sensibilitate, incluzând senzație de amorțeală sau înțepături la nivelul pielii
- diaree, constipație, vărsături (stare de rău), senzație de arsură în capul pieptului, emisii frecvente de gaze, durere de stomac
- tinitus (perceperea de sunete în ureche atunci când nu există nici un sunet extern)
- vedere neclară
- senzația că inima bate puternic în piept, înroșirea feței, hipersudorație, transpirații nocturne
- dificultăți în obținerea unei erecții, dorință sexuală mai mică
- erupții cutanate (cu mâncărime)
- durere musculară, încordare musculară, spasm muscular
- căscat frecvent
- lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta 1 până la 10 utilizatori din 1000 pacienți tratați)

- inflamația gâtului
- senzația de dezorientare, stare de somnolență, lipsă de motivare
- percepția unui gust diferit de cel obișnuit, tulburări ale atenției, rigiditate, spasme și mișcări involuntare ale mușchilor, fasciculații (tresăriri) ale mușchilor, mers anormal
- sindromul picioarelor fără repaus
- somn neodihnitor
- eructații, indigestie, gastroenterită
- vertij și dureri de urechi
- inflamație a ficatului, care poate să producă dureri abdominale
- mărirea pupilelor (centrul de culoare închisă al ochiului), tulburări ale vederii
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii
- tulburări sexuale, incluzând modificări ale ejaculării, ale orgasmului
- cicluri neregulate cu sângerări abundente sau prelungite
- tendință crescută de a face vânătăi, bășici sau sensibilitate la soare
- creșterea tensiunii arteriale, senzația de rece la degetele mâinilor și/sau picioarelor, senzația de amețală (în special la ridicarea prea rapidă în picioare), transpirații reci, frisoane sau leșin
- creșterea cantității de zahăr din sânge
- nevoia de a urina mai des decât de obicei, nevoia de a urina în timpul nopții, greutate la urinat sau incapacitate de a urina, scăderea fluxului de urină
- scrâșnit din dinți, senzație de cald/frig, sete, senzație de constricție a gâtului, sângerări de la nivelul nasului
- creștere în greutate

Reacții adverse rare (pot afecta 1 până la 10 din 10000 pacienți tratați)

- scăderea activității glandei tiroide
- deshidratare
- manie (o boală ale cărei simptome sunt hiperactivitatea, gânduri legate de competiție, și scăderea nevoii de somn),
- respirație urât mirositoare
- presiune crescută în interiorul ochiului (glaucom)
- simptome specifice menopauzei
- contracția mușchilor mandibulei
- creșterea colesteroliei, scăderea cantității de sodiu din sânge (simptomele constau în senzație de greață și disconfort cu slăbiciune musculară sau confuzie)
- reacție alergică gravă care determină respirație dificilă sau amețeli sau erupție
- convulsii

Alte reacții adverse posibile

- halucinații, gânduri de sinucidere sau comportament suicidal
- o senzație de neliniște sau incapacitatea de a sta liniștit, așezat sau în picioare, „sindromul serotoninergic” (o reacție rară care poate să producă senzații de mare fericire, somnolență, neîndemânare, neliniște, senzație ca de beție, febră, transpirații sau rigiditate a mușchilor)
- scaune cu sânge proaspăt, vărsături cu sânge sau scaune negre lucioase
- miros anormal al urinei

- sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
- durere în piept
- îngălbenirea pielii (icter), insuficiența hepatică, Sindrom Stevens-Johnson, umflare bruscă a pielii și mucoaselor (angioedem)

Dacă vreuna din reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor

Nu utilizați DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM după data de expirare înscrisă pe ambalaj.

A se păstra în ambalajul original. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM

Substanța **activă** este duloxetina.

Fiecare capsulă conține duloxetină 30 sau 60 mg duloxetină (sub formă de clorhidrat).

Celelalte componente sunt:

Conținutul capsulei: hipomeloză, acetat succinat de hidroxiopropilmetilceluloză, zahăr, sfere de zahăr, talc, dioxid de titan (E171), trietil citrat.

(vezi partea finală a pct. 2 pentru informații suplimentare referitoare la zahăr)

Învelișul capsulei: gelatină, lauril sulfat de sodiu, dioxid de titan (E171), indigo carmin (E132), oxid galben de fer (E172) (numai pentru concentrația de 60 mg) și cerneală verde comestibilă (30 mg) sau cerneală albă comestibilă (60 mg).

Cerneală verde comestibilă: oxid negru de fer-sintetic (E172), oxid galben de fer - sintetic (E172), propilen glicol, shellac.

Cerneală albă comestibilă: dioxid de titan (E171), propilenglicol, shellac, povidonă.

Cum arată DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM și conținutul ambalajului

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este o capsulă gastrorezistentă

Fiecare capsulă de DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM conține granule sferice de clorhidrat de duloxetină cu un înveliș care le protejează de acidul din stomac.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM este disponibil în două concentrații: 30 mg și 60 mg. Capsulele de 30 mg au un corp alb opac imprimat cu '30 mg' și un capac albastru opac imprimat cu codul '9543'.

Capsulele de 60 mg au un corp verde opac imprimat cu '60 mg' și un capac albastru opac imprimat cu codul '9542'.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg este disponibil în ambalaje cu 7, 28 și 98 capsule.

DULOXETINĂ BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg este disponibil în ambalaje cu 28 și 98 capsule.

Este posibil să nu fie comercializate toate mărimile de ambalaj.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

Producătorul: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30,28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH Tel: +43
1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Acest prospect a fost aprobat în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.