

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALA A MEDICAMENTULUI

Zatinex 30 mg capsule gastrorezistente

Zatinex 60 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține zahăr aproximativ 59,6 – 67,8 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține zahăr aproximativ 119,2 – 135,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsule cu capac albastru opac și corp alb opac, de aproximativ 15 mm, inscripționate cu cerneală neagră cu “E” pe capac și cu “127” pe corp, care conțin pelete sferice de culoare aproape albă până la bej/somon.

Capsule cu capac albastru opac și corp verde opac, de aproximativ 19 mm, inscripționate cu cerneală neagră cu “E” pe capac și cu “129” pe corp, care conțin pelete sferice de culoare aproape albă până la bej/somon.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Tratamentul tulburării depresive majore

Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică

Tratamentul tulburării de anxietate generalizată

Zatinex este indicat la adulți.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

#### 4.2. Doze și mod de administrare

##### Doze

*Tulburarea depresivă majoră*

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. Cu toate acestea, nu există dovezi clinice care să sugereze că pacienții care nu răspund la doza inițială recomandată ar putea să beneficieze de creșteri ale dozei.

Răspunsul terapeutic se constată de obicei după 2-4 săptămâni de tratament.

După consolidarea răspunsului antidepresiv, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu duloxetină și care au un istoric de episoade depresive majore repetate, poate fi luat în considerare un tratament de lungă durată, cu doze de 60 până la 120 mg pe zi.

#### *Tulburarea de anxietate generalizată*

Doza de inițiere recomandată la majoritatea pacienților cu tulburare de anxietate generalizată este de 30 mg, administrată o dată pe zi cu sau fără alimente. La pacienții cu un răspuns insuficient, doza trebuie crescută la 60 mg, aceasta fiind doza uzuală de menținere la majoritatea pacienților.

La pacienții la care tulburarea de anxietate coexistă cu o tulburare depresivă majoră, doza inițială și de întreținere este de 60 mg o dată pe zi (vezi de asemenea recomandările de administrare a dozelor de mai sus).

În studii clinice, doze de până la 120 mg pe zi au demonstrat eficacitate și au fost evaluate din punct de vedere al siguranței. În cazul pacienților cu răspuns insuficient la 60 mg, poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la 90 mg sau 120 mg. Creșterea dozei trebuie făcută în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

După consolidarea răspunsului, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni pentru a se evita recăderile.

#### *Durerea din neuropatia diabetică periferică*

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 divizat în prize egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei prezintă variabilitate inter-individuală mare (vezi pct. 5.2). În consecință, unii pacienți care răspund insuficient la doza de 60 mg pot beneficia de o doză mai mare.

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

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

#### *Întreruperea tratamentului*

Se va evita întreruperea bruscă a tratamentului. La întreruperea tratamentului cu Zatinex doza trebuie redusă treptat, pe o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct 4.4. și 4.8). Dacă apar simptome intolerabile ca urmare a scăderii dozei sau după întreruperea tratamentului, se va lua în considerare revenirea la doza prescrisă anterior. Ulterior, medicul poate continua să descrească doza, dar într-un ritm gradat .

#### *Grupe speciale de pacienți*

##### *Vârstnici*

Nu se recomandă nicio ajustare a schemei de tratament la pacienții vârstnici numai pe baza criteriului de vârstă. Totuși, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici, în special în cazul dozei de 120 mg duloxetină pe zi administrată pentru tulburarea depresivă majoră sau pentru tulburarea de anxietate generalizată, pentru care datele sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Zatinex nu trebuie utilizat la pacienții cu afecțiuni 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). Zatinex nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min; vezi pct. 4.3).

#### *Copii și adolescenți*

Duloxetina nu trebuie utilizată pentru tratamentul depresiei majore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani din cauza problemelor de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul de tulburare de anxietate generalizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani. Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a Zatinex cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminoxidazei (MAO) (vezi pct. 4.5).

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

Zatinex nu trebuie utilizat concomitent cu fluvoxamină, ciprofloxacină sau enoxacină (inhibitori potenți ai CYP1A2), dat fiind că această administrare concomitentă duce la concentrații plasmatice crescute ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

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

Inițierea tratamentului cu Zatinex este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, deoarece există un risc potențial de puseu hipertensiv (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### **4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Manie și crize convulsive*

Zatinex trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară și/sau crize convulsive.

#### *Midriază*

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

#### *Tensiune arterială și frecvență cardiacă*

La unii pacienți, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectul noradrenergic al duloxetinei. Au fost raportate cazuri de puseu hipertensiv la duloxetină, în special la pacienții cu hipertensiune arterială pre-existentă. Ca urmare, la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau alte afecțiuni cardiace cunoscute, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni pot 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 influența 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). La pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată nu trebuie inițiat tratamentul cu duloxetină.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează hemodializă (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 insuficiență renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

#### *Sindrom serotoninergic*

Similar altor medicamente serotoninergice, sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, poate apărea în cursul tratamentului cu duloxetină, în special în cazul utilizării concomitente cu alte medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS, INRS antidepressive triciclice sau triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, cum sunt IMAO, sau cu antipsihotice sau alți antagoniști ai dopaminei, care pot influența sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mintale (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), tulburări neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare) și/sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă tratamentul concomitent cu duloxetină și alte medicamente serotoninergice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică și/sau dopaminergică este justificat din punct de vedere clinic, se recomandă urmărirea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

#### *Sunătoare*

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

#### *Suicid*

##### *Tulburare depresivă majoră și tulburare de anxietate generalizată*

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.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Zatinex pot fi de asemenea asociate cu un risc crescut al evenimentelor asociate suicidului. Suplimentar, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburarea depresivă majoră. Atunci când sunt tratați pacienți cu alte afecțiuni psihice trebuie avute în vedere aceleași precauții ca în cazul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideație sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O meta-analiză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepressive utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepressive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

Tratamentul medicamentos trebuie însoțit de supravegherea îndeaproape a pacienților, mai ales a celor cu risc ridicat, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și

persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați în legătură cu necesitatea de a urmări orice modificare a stării clinice, ideeația/comportamentul suicidar și orice modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat ajutor medical dacă sunt prezente astfel de simptome.

#### *Durere din neuropatia diabetică periferică*

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au semnalat cazuri izolate de ideeație și comportament suicidar. Cu privire la factorii de risc suicidar în depresie, vezi mai sus. Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze în orice moment orice gânduri sau sentimente supărătoare.

#### *Hemoragii*

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

#### *Hiponatremie*

La administrarea de duloxetină, a fost raportată hiponatremie, incluzând cazuri în care concentrația de sodiu seric a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia poate fi determinată de sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIHAD). Majoritatea cazurilor de hiponatremie au fost raportate la vârstnici, în special când au fost asociate antecedente recente sau afecțiuni care au predispus la dezechilibru volemic. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici, pacienții cu ciroză, cei deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice.

#### *Întreruperea tratamentului*

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de întrerupere 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 și la 23% dintre cei care au luat placebo. Riscul apariției simptomelor de întrerupere 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).

#### *Vârstnici*

Datele asupra utilizării dozei de duloxetină 120 mg la pacienții vârstnici cu tulburări depresive majore sau tulburare de anxietate generalizată sunt limitate. În consecință, este necesară prudență atunci când se tratează pacienți vârstnici cu doze maxime (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### *Acatizie/neliniște psihomotorie*

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizată 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. Această manifestare 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, tulburare depresivă majoră, tulburare de anxietate generalizată și incontinență urinară de efort). Utilizarea concomitentă a mai multor astfel de medicamente trebuie evitată.

#### *Hepatitis/creșterea a 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 valorilor normale), hepatitis 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 Zatinex conțin zahăr. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### Copii și adolescenți

##### *Utilizarea la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani*

Zatinex nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copiii și adolescenții tratați cu antidepressiv, în comparație cu cei la care s-a administrat 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 (vezi pct. 5.1). Adicional, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală (vezi pct. 4.8).

#### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### *Inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO):*

Din cauza riscului de sindrom serotoninergic, duloxetina nu trebuie utilizată în asociere cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminooxidazei (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 Zatinex (vezi pct. 4.3).

Utilizarea Zatinex concomitent cu IMAO selectivi, reversibili, ca moclobemida, nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Antibioticul linezolid este un IMAO neselectiv reversibil și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu Zatinex (vezi pct. 4.4).

##### *Inhibitori ai CYP1A2:*

Administrarea concomitentă de duloxetină și un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 poate avea ca rezultat concentrații plasmatice crescute de duloxetină, deoarece izoenzima CYP1A2 este implicată în metabolizarea duloxetinei. Fluvoxamina (100 mg o dată/zi), un inhibitor puternic al CYP1A2, a scăzut clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu aproximativ 77% și a crescut ASC<sub>0-t</sub> de 6 ori. De aceea Zatinex nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor puternic al CYP1A2, ca fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

##### *Medicație SNC:*

Riscul utilizării duloxetinei concomitent 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 Zatinex se administrează concomitent cu alte medicamente sau substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

##### *Medicamente serotoninergice:*

În cazuri rare, la pacienții care au luat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă Zatinex se utilizează concomitent cu medicamente serotoninergice, cum sunt ISRS/IRSN, antidepressiv triciclic cum este clomipramina sau amitriptilina, IMAO precum moclobemida sau linezolid, sunătoare (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadol, petidină și triptofan (vezi pct. 4.4).

*Efectul duloxetinei asupra altor medicamente:*

*Medicamente metabolizate de CYP1A2:*

Farmacocinetica teofilinei, un substrat al CYP1A2, nu a fost influențată semnificativ de administrarea concomitentă 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 concomitent cu o doză unică de desipramină, un substrat CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Administrarea concomitentă a 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-hidroxi și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea Zatinex concomitent cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepressive triciclice [ATC], de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină), în special dacă acestea au indice terapeutic îngust (cum sunt flecainida, propafenona și metoprololul).

*Anticoncepționale 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* cu privire la interacțiunile medicamentoase.

*Anticoagulante și antiagregante plachetare:*

Este necesară prudență atunci când duloxetina este administrată concomitent cu anticoagulante orale sau antiagregante plachetare, din cauza unui risc potențial crescut de sângerare atribuit interacțiunilor farmacodinamice. 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.

*Efecte ale altor medicamente asupra duloxetinei*

*Antiacide și antagoniști H2:* administrarea concomitentă a duloxetinei cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra vitezei sau gradului de absorbție a duloxetinei, după administrarea orală a unei doze de 40 mg.

*Inductori ai CYP1A2:*

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

#### **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Fertilitatea

Duloxetina nu a avut efect asupra fertilității masculine, și efectele la femeile au fost evidente numai la doze care au provocat toxicitate maternă.

##### Sarcina

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

Riscul potențial la om este necunoscut.

Date epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în cursul sarcinii, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou născut (HAPPN). Cu toate că nu există studii care să fi investigat asocierea dintre HAPPN și tratamentul cu IRNS, acest risc potențial nu poate fi exclus în cazul duloxetinei având în vedere mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

Similar altor medicamente serotonergice, la nou născut pot apare simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii. Simptomele de întrerupere observate la duloxetină pot include hipotonie, tremor, agitație, dificultăți de alimentare, detresă respiratorie și convulsii. În majoritatea cazurilor acestea s-au manifestat fie la naștere fie în primele zile după naștere.

Zatinex trebuie utilizat în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial 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 de Zatinex în cursul alăptării nu este recomandată.

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

Nu au fost efectuate studii care să urmărească efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Utilizarea de Zatinex se poate asocia cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie instruiți ca în cazul în care prezintă sedare sau amețeli să evite activități potențial periculoase, de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### *a. Sumarul profilului de siguranță*

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu duloxetină au fost greață, cefalee, xerostomie, somnolență și amețelă. Totuși, majoritatea reacțiilor adverse frecvente au fost ușoare până la moderate, au apărut de obicei precoce în cursul tratamentului și cele mai multe au tins să se remită chiar dacă tratamentul a continuat.

##### *b. Tabel cu sumarul reacțiilor adverse*

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate, atât cele provenite din rapoarte spontane, cât și cele din cursul studiilor clinice placebo-controlate (însușind 9454 pacienți în total, dintre care 5703 tratați cu duloxetină și 3751 cu administrare de placebo) efectuate pentru indicațiile de depresie, tulburare de anxietate generalizată și neuropatie diabetică periferică algică.

##### *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 ( $< 1/10000$ ).

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

<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>
<i>Infecții și infestări</i>				
		Laringită		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
			Reacție anafilactică Tulburare de hipersensibilitate	
<i>Tulburări endocrine</i>				
			Hipotiroidie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				



	Scădere a apetitului alimentar	Hiperglicemie (raportată în special la pacienții diabetici)	Deshidratare Hiponatremie SIADH <sup>6</sup>	
<i>Tulburări psihice</i>				
	Insomnie Agitație Scădere a libidoului Anxietate Tulburări ale orgasmului Vise neobișnuite	Ideație suicidară <sup>5,7</sup> Tulburare a somnului Bruxism Dezorientare Apatie	Comportament suicidar <sup>5,7</sup> Manie Halucinații Agresivitate și furie <sup>4</sup>	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee Somnolență	Amețeli Letargie Tremor Parestezii	Mioclonii Acatizie <sup>7</sup> Nervozitate Tulburări ale atenției Disgeuzie Diskinezie Sindromul picioarelor neliniștite Somn neodihnit	Sindrom serotoninergic <sup>6</sup> Convulsii <sup>1</sup> Neliniște psihomotorie <sup>6</sup> Simptome extrapiramidale <sup>6</sup>	
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere neclară	Midriază Afectare a vederii	Glaucom	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
	Tinitus <sup>1</sup>	Vertij Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>				
	Palpitații	Tahicardie Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială		
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Creștere a tensiunii arteriale <sup>3</sup> Congestie facială	Sincopă <sup>2</sup> Hipertensiune arterială <sup>3,7</sup> Hipotensiune arterială ortostatică <sup>2</sup> Extremități reci	Puseu hipertensiv <sup>3,6</sup>	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
	Căscat	Constricție faringiană Epistaxis		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață Xerostomie	Constipație Diaree Durere abdominală Vărsături Dispepsie Flatulență	Hemoragie gastro-intestinală <sup>7</sup> Gastroenterită Erucții Gastrită Disfagie	Stomatită Hematochezie Halena	

<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
		Hepatită <sup>3</sup> Creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină) Afecțiuni hepatice acute	Insuficiență hepatică <sup>6</sup> Icter <sup>6</sup>	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Hipersudorație Erupții cutanate tranzitorii	Transpirații nocturne Urticarie Dermatită de contact Transpirații reci Reacții de fotosensibilitate Tendință crescută la echimoze	Sindrom Stevens Johnson <sup>6</sup> Angioedem <sup>6</sup>	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
	Dureri musculo-scheletice Spasme musculare	Tensiune musculară Fasciculații musculare	Trismus	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
	Disurie Polakiurie	Retenție urinară Dificultate la urinare Nicturie Poliurie Reducere a fluxului urinar	Miros anormal al urinei	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>				
	Disfuncție erectilă Tulburare de ejaculare Ejaculare întârziată	Hemoragii în sfera ginecologică Tulburări menstruale Disfuncție sexuală Durere la nivelul testiculelor	Simptome specifice menopauzei Galactoree Hiperprolactinemie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
	Căderi <sup>8</sup> Fatigabilitate	Durere toracică <sup>7</sup> Indispoziție Senzație de rece Sete Frison Stare generală de rău Senzație de cald Tulburări de mers		
<i>Investigații diagnostice</i>				
	Scădere în greutate	Creștere în greutate Creștere a concentrației	Creștere a colesterolemie	

		plasmatice a creatinin-fosfokinazei Creșterea a concentrației plasmatice a potasiului		
--	--	--	--	--

<sup>1</sup>Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost de asemenea raportate și după întreruperea tratamentului.

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

<sup>3</sup> Vezi pct. 4.4.

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

<sup>5</sup> Cazurile de ideeație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

<sup>6</sup> Frecvența estimată a reacțiilor adverse raportate în urmărirea după punerea pe piață; nu au fost observate în studiile clinice placebo controlate.

<sup>7</sup> Fără diferență semnificativă statistic față de placebo.

<sup>8</sup> Căderile au fost mai frecvente la vârstnici ( $\geq 65$  de ani)

#### *c. Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Întreruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de întrerupere. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii sau senzații asemănătoare șocurilor electrice, în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), oboseală, somnolență, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, mialgie, 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. Valoarea HbA1c a fost stabilă, atât la pacienții tratați cu duloxetină cât și la cei la care s-a administrat placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 săptămâni, a existat o creștere a valorii HbA1c, atât în grupul de tratament 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.

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții la care s-a administrat placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei la care s-a administrat placebo.

#### *d. Copii și adolescenți*

Un total de 509 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră și 241 copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani cu tulburare anxioasă generalizată au fost tratați cu duloxetină în cadrul studiilor clinice. În general, profilul reacțiilor adverse al duloxetinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

Un total de 467 copii și adolescenți inițial randomizați la terapia cu duloxetină în studiile clinice, a prezentat o scădere medie în greutate de 0,1 kg în 10 săptămâni, comparativ cu o scădere în greutate de 0,9 kg la 353 pacienți la care s-a administrat placebo. Ulterior, pe o perioadă de prelungire de patru până la șase luni, acești pacienți în medie au tins spre recuperare la percentila de greutatea inițială, pe baza datelor referitoare la populația de vârstă și de sex potrivite.

În studiile cu durata de până la 9 luni, cu administrare de duloxetină la copii și adolescenți, a fost observată o scădere globală medie de 1% în percentila înălțimii (scădere de 2% la copii (7-11 ani) și creștere de 0,3% la adolescenți (12-17 ani)), (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, în monoterapie 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 în monoterapie, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină în monoterapie sau asociată cu alte medicamente) au inclus somnolență, comă, sindrom serotoninergic, crize convulsive, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratamentul specific (cum este administrarea de ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată permeabilitatea căilor respiratorii. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. Lavajul gastric poate fi indicat dacă se practică la puțin timp după ingestie sau la pacienții simptomatici. 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: psihoanaleptice, alte antidepresive, codul ATC: N06AX21.

#### *Mecanism de acțiune*

Duloxetina este un inhibitor comun 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.

#### *Efecte farmacodinamice*

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.

#### *Eficacitate clinică și date de siguranță*

##### *Tulburarea depresivă majoră:*

Duloxetina a fost studiată într-un program clinic care a inclus 3158 pacienți (1285 pacienți-ani de expunere), care au îndeplinit criteriile DSM-IV de depresie majoră. Eficacitatea duloxetinei în doza recomandată de 60 mg o dată pe zi a fost demonstrată în trei din trei studii pe termen scurt, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la pacienți adulți cu tulburare depresivă majoră, tratați în ambulator. Global, eficacitatea duloxetinei a fost demonstrată la doze zilnice între 60 și 120 mg într-un total de cinci din șapte studii pe termen scurt, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulți cu tulburare depresivă majoră tratați în ambulator.

Duloxetina a demonstrat superioritate statistică față de placebo, măsurată prin ameliorarea scorului total (incluzând atât simptomele emoționale cât și somatice ale depresiei) pe Scala Hamilton pentru depresie de 17 puncte (HAM-D). Ratele de răspuns și de remisiune au fost și ele semnificativ statistic mai mari pentru duloxetină, în comparație cu placebo. Numai o mică proporție a pacienților incluși în studiile clinice pivot au avut depresie severă (scor inițial HAM-D>25).

Într-un studiu pentru prevenirea recăderilor, pacienții care au răspuns la tratamentul pe termen scurt, deschis, cu durata de 12 săptămâni, tratați cu doza de duloxetină 60 mg o dată pe zi au fost randomizați pentru administrarea de duloxetină 60 mg o dată pe zi sau placebo, pentru încă 6 luni. Administrarea dozei de duloxetină 60 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic, în comparație cu placebo ( $p=0,004$ ), în ceea ce privește criteriul principal - prevenirea recăderii depresive, evaluat prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în cursul perioadei de 6 luni de urmărire dublu-orb a fost de 17% pentru duloxetină și de 29% pentru placebo.

De-a lungul perioadei de tratament dublu orb, controlat placebo, de 52 de săptămâni, pacienții cu tulburare depresivă majoră (TDM) recurentă care au fost tratați cu duloxetină au înregistrat un timp semnificativ mai lung ( $p<0,001$ ) până la apariția unui nou episod depresiv, față de pacienții randomizați la administrarea de placebo. Toți pacienții au răspuns anterior la duloxetină în decursul fazei deschise (28 până la 34 de săptămâni) de tratament cu duloxetină în doze de 60 mg până la 120 mg pe zi. De-a lungul celor 52 de săptămâni de tratament dublu orb, controlat placebo, 14,4% dintre pacienții tratați cu duloxetină și 33,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au înregistrat reapariția simptomelor depresive ( $p<0,001$ ).

Efectul administrării dozei de duloxetină 60 mg o dată pe zi la pacienții depresivi vârstnici ( $\geq 65$  ani) a fost examinat specific într-un studiu care a constatat o diferență semnificativă statistic a reducerii scorului la HAMD17 la pacienții tratați cu duloxetină, în comparație cu placebo. Tolerabilitatea dozei de duloxetină 60 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea constatăată la adulții mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, în consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestei grupe de pacienți.

##### *Tulburarea de anxietate generalizată:*

Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo în cinci din cinci studii clinice, incluzând patru studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate placebo de evaluare în faza acută și un studiu de prevenire a recăderilor la pacienți adulți cu tulburare de anxietate generalizată. Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo așa cum s-a măsurat prin ameliorarea scorului total pe scala de anxietate Hamilton (HAM-A) precum și pe scala de dizabilitate Sheehan (SDS) de evaluare a scorului global al afectării. Răspunsul și ratele de remisiune au fost de asemenea mai mari cu duloxetină față de placebo. Din punctul de vedere al ameliorărilor scorului total pe scala HAM-A, duloxetina a demonstrat rate de eficacitate comparabile cu venlafaxina.

Într-un studiu de prevenire a recăderilor, pacienții în faza acută care au răspuns la tratamentul deschis cu duloxetină, cu durata de 6 luni, au fost randomizați pentru încă 6 luni fie pentru tratament cu duloxetină, fie pentru administrarea de placebo. Administrarea dozelor de duloxetină de 60 mg până la 120 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo ( $p<0,001$ ) în ceea

ce privește criteriul principal - prevenirea recăderii depresive, evaluat prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în cursul perioadei de 6 luni de urmărire dublu-orb a fost de 14% pentru duloxetină și de 42% pentru placebo.

Eficacitatea administrării dozelor de duloxetină 30-120 mg (administrare flexibilă), o dată pe zi la pacienții vârstnici (> 65 ani) cu tulburare de anxietate generalizată a fost evaluată într-un studiu care a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în HAM - un scor total de pacienți tratați cu duloxetină, în comparație cu pacienții la care s-a administrat placebo. Eficacitatea și siguranța administrării dozelor de duloxetină 30-120 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici cu tulburare de anxietate generalizată au fost similare cu cele observate în studiile cu pacienți adulți mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează această doză la vârstnici.

#### *Durerea din neuropatia diabetică periferică:*

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. Criteriul principal de evaluare a fost media săptămânală a durerii medii în decurs de 24 ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, administrarea dozelor de duloxetină 60 mg o dată pe zi și duloxetină 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 la care s-a administrat 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 de 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 utilizat duloxetină și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost 60% pentru duloxetină și de 30% pentru 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 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).

#### *Copii și adolescenți*

Duloxetina nu a fost studiată la pacienți cu vârsta sub 7 ani. Două studii clinice randomizate, dublu-orb, paralele, au fost efectuate la 800 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2). Aceste două studii au inclus o fază acută, controlată, de 10 săptămâni, cu administrare de placebo și substanță activă (fluoxetină), urmată de o perioadă de extensie de șase luni cu administrare controlată de tratament activ. Nici duloxetina (30-120 mg), nici brațul activ de control (20-40 mg fluoxetina), nu s-au separat statistic de placebo, la trecerea de la valoarea inițială la obiectivul final pe baza scorului total conform Children's Depression Rating Scale-revizuita (CDR-R). Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu duloxetină, în comparație cu cei tratați cu fluoxetină, în principal din cauza senzațiilor de greață. În timpul perioadei de 10 săptămâni de tratament acut, au fost raportate comportament suicidar (duloxetină 0/333 [0%], fluoxetină 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). De-a lungul perioadei de 36 de săptămâni de desfășurare a studiului, 6 din 333 de pacienți inițial randomizați la duloxetină și 3 din 225 de pacienți inițial randomizați la fluoxetină au prezentat comportament suicidar (incidență ajustată în funcție de expunere de 0,039 de evenimente pe an pe pacient pentru duloxetină și 0,026 pentru fluoxetină). În plus, un pacient care a trecut de la administrarea de placebo la terapia cu duloxetină a avut un comportament suicidar în timpul administrării duloxetinei.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani cu tulburare de anxietate generalizată. Studiul a inclus 10 săptămâni de fază acută controlată cu placebo, urmată de o perioadă de extensie de 18 săptămâni. În acest studiu a fost utilizată o schemă de tratament flexibilă, pentru a permite o creștere lentă a dozei de la 30 mg o dată pe zi la doze mai mari (maxim 120 mg o dată pe zi). Tratamentul cu duloxetină a arătat o ameliorare cerscută, semnificativă statistic, a simptomelor GAD, măsurată prin scor de severitate PARS pentru GAD (diferența medie între duloxetină și placebo de 2,7 puncte [II 95% 1.3 - 4.0]), după 10 săptămâni de tratament. Menținerea efectului nu a fost evaluată. În timpul fazei acute de 10 săptămâni de tratament nu a fost nicio diferență semnificativă statistic între grupul de terapie cu duloxetină și grupul cu administrare de placebo cu privire la rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Doi pacienți care au trecut de la administrarea de placebo la terapia cu duloxetină după faza acută au prezentat comportament suicidal în timp ce luau duloxetină în timpul fazei de extensie. Nu a fost stabilită o concluzie asupra raportului beneficiu / risc global în această grupă de vârstă (vezi de asemenea pct. 4.2 și 4.8).

Agenția Europeană a Medicamentului a renunțat la impunerea obligativității de a transmite rezultatele studiilor cu duloxetină la toate subseturile populației de copii și adolescenți în tratamentul episodului depresiv major, durerea neuropată diabetică și tulburarea de anxietate generalizată. Vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea duloxetinei la copii și adolescenți.

## **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 statusul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

### Absorbție:

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu Cmax 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.

### Distribuție:

Duloxetina se leagă de proteinele plasmatiche umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-1. Legarea de proteine nu este afectată de insuficiența renală sau hepatică.

### Metabolizare:

Duloxetina este metabolizată extensiv iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți principali, glucuronconjugatul 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 lenți prin intermediul CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatiche ale duloxetinei sunt mai mari.

### Eliminare:

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 ( $\geq 65$  ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire plasmatică 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<sub>max</sub> 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 influențat 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 metabolizilor 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 μg/zi. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

*Copii și adolescenți:* Farmacocinetica duloxetinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră în urma administrării orale de 20 până la 120 mg o dată pe zi, a fost caracterizată prin analiza modelului populațional pe baza datelor din 3 studii. Modelul-concentrațiilor plasmatică previzibile ale duloxetinei la starea de echilibru la pacienții copii și adolescenți au fost în mare parte în domeniul de concentrații observate la pacienții adulți.

### **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. La femelele de șoarece tratate cu duloxetină timp de 2 ani s-a constatat 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) înainte 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 întârziere a 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).

Studiile efectuate la șobolani tineri dezvăluie efecte tranzitorii asupra comportamentului, precum și a scăderii semnificative a greutății corporale și a consumului de produse alimentare; inducerea enzimelor hepatice, și vacuolizarea hepatocelulară la 45 mg / kg / zi. Profilul de toxicitate generală al duloxetinei la șobolani tineri a fost similar cu cel de la șobolani adulți. Valorile fără efecte adverse au fost determinate a fi de 20 mg / kg / zi.



## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei  
Hipromeloză  
Talc  
Dioxid de titan ( E171)  
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil 1:1, dispersie 30%  
Trietil citrat  
Sfere de zahăr  
Zahăr

Capsula  
Gelatină  
Dioxid de titan (E 171)  
Indigotină (E 132)  
Oxid galben de fer (E 172) (numai pentru concentrația de 60 mg).

Cerneală de inscripționare  
Shellac  
Propilenglicol (E 1520)  
Oxid negru de fer (E 172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

30 mg:

Blister din OPA-Al-PVC/Al:

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

Blister din PVC-PVDC/Al:

A se păstra la temperaturi sub 30°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

60 mg:

Blister din OPA-Al-PVC/Al:

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Blister din PVC-PVDC/Al:

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

### 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Zatinex este disponibil în cutii cu 28 capsule gastrorezistente.

### 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Antibiotice SA  
Str. Valea Lupului nr. 1, 707410 Iași, România

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13709/2021/01-02  
13710/2021/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Autorizație - Iulie 2015  
Reînnoirea autorizației – Februarie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021