

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Loxentia 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly
Loxentia 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 20 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).
Jedna tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 40 mg duloxetínu (vo forme hydrochloridu).

Pomocná látka so známym účinkom: sacharóza.

Jedna 20 mg tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 29 mg sacharózy.

Jedna 40 mg tvrdá gastrorezistentná kapsula obsahuje 58 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

20 mg: Biele až takmer biele pelety v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 4 (priemerná dĺžka: 14,4 mm). Telo a viečko kapsuly sú svetlomodré. Telo kapsuly je označené čiernou značkou 20.

40 mg: Biele až takmer biele pelety v tvrdej želatínovej kapsule veľkosti 2 (priemerná dĺžka: 17,9 mm). Telo kapsuly je svetlooranžové a viečko kapsuly svetlomodré. Telo kapsuly je označené čiernou značkou 40.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Loxentia je indikovaná ženám na liečbu stredne závažnej až závažnej stresovej inkontinencie moču (Stress Urinary Incontinence SUI).

Loxentia je indikovaná dospelým.

Ďalšie informácie v časti 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Loxentie je 40 mg dvakrát denne bez ohľadu na príjem potravy. Po 2-4 týždňoch liečby sa má stav pacientok prehodnotiť za účelom zistenia účinku a znášanlivosti tejto liečby. Pre niektoré pacientky môže byť prínosné začať liečbu dávkou 20 mg dvakrát denne v priebehu dvoch týždňov, kým sa dávka zvýši na odporúčanú dávku 40 mg dvakrát denne. Postupné zvyšovanie dávky sa môže znížiť, aj keď nevylučuje riziko nauzey alebo závratov.

Je dostupná aj 20 mg kapsula. Avšak o účinnosti Loxentie 20 mg dvakrát denne sú dostupné len obmedzené údaje.

Účinnosť Loxentie nebola hodnotená dlhšie ako 3 mesiace v placebom kontrolovaných štúdiách. Účinok liečby sa má prehodnocovať v pravidelných intervaloch.

Kombinácia Loxentia s programom tréningu svalstva panvového dna (PFMT) môže byť účinnejšia ako liečba samotná. Odporúča sa zvážiť súbežný PFMT.

Porucha funkcie pečene

Loxentia sa nesmie používať u pacientok, ktoré trpia ochorením pečene, čo má za následok poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávku. Loxentiu nesmú užívať pacientky so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu stresovej inkontinencie sa neskúmali. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Osobitné skupiny

Staršie pacientky

Pri liečbe starších pacientok sa má postupovať opatrne.

Ukončenie liečby

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

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

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

Loxentia sa nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.5).

Loxentia sa nemá používať v kombinácii s inhibítormi CYP1A2 ako sú fluvoxamín, ciprofloxacín alebo enoxacín, pretože táto kombinácia vedie k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu (pozri časť 4.5).

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mánia a záchvaty

Loxentia sa má používať s opatrnosťou u pacientok, ktorí majú v anamnéze mániu alebo diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty.

Sérotonínový syndróm/Neuroleptický malígny syndróm

Tak ako pri ostatných sérotonínergických látkach sa môže pri liečbe duloxetínom vyskytnúť sérotonínový syndróm alebo neuroleptický malígny syndróm (NMS), potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri súbežnom podávaní iných sérotonínergických látok (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), látok, ktoré narúšajú metabolizmus sérotonínu ako napr. IMAO, antipsychotík alebo iných antagonistov dopamínu alebo s buprenorfinom, ktoré môžu mať vplyv na sérotonínergický neurotransmiterový systém (pozri časti 4.3 a 4.5).

Ak je súbežné podávanie duloxetínu a iných sérotonínergických/neuroleptických látok, ktoré môžu ovplyvniť sérotonínergické a/alebo dopamínergické neurotransmiterové systémy klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnú nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexiu, nekoordináciu) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzeu, vracanie, hnačku). Sérotonínový syndróm vo svojej najťažšej forme sa môže podobáť NMS, ktorý zahŕňa hypertermiu, svalovú rigiditu, zvýšenú hladinu kreatínkinázy v sére, autonómnú nestabilitu s možným rýchlym kolísaním vitálnych znakov a zmenami duševného stavu.

Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce reakcie sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súbežného užívania Loxentie a rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Mydriáza

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

Tlak krvi a srdcová frekvencia

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

Porucha funkcie obličiek

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

Krvácanie

V súvislosti s inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalinu (SNRI), vrátane duloxetínu, boli zaznamenané prípady abnormalít spojených s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne krvácanie. Duloxetín môže zvýšiť riziko popôrodného krvácania (pozri časť 4.6).

U pacientov užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo kyselina acetylsalicylová (ASA)) a u pacientov náchylných na krvácanie sa odporúča opatnosť.

Ukončenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt symptómov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 44 % pacientov liečených duloxetínom a u 24 % pacientov užívajúcich placebo.

Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SRNI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú symptómy mierne až stredné, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavujú v priebehu prvých dvoch dní vysadzovania liečby, ale zriedkavo boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky samy vymiznú, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2 – 3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

Hyponatriémia

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

Depresia, suicidálne myšlienky a správanie

Hoci Loxentia nie je indikovaná na liečbu depresie, jej liečivo (duloxetín) existuje aj ako antidepresívum. Depresia je asociovaná s vyšším rizikom suicidálnych myšlienok, sebaopoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví významná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť. Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

V priebehu liečby duloxetínom alebo krátko po ukončení tejto liečby boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8). Lekári majú pacientov povzbudiť, aby kedykoľvek oznámili akékoľvek znepokojujúce myšlienky, alebo pocity alebo príznaky depresie. Ak sa počas liečby Loxentiou objavia u pacientky príznaky nepokoja a depresie je potrebné vyhľadať odbornú lekársku pomoc, keďže depresia je závažná porucha zdravotného stavu. Ak by sa rozhodlo o zahájení farmakoterapie antidepresívami, odporúča sa postupné vysadenie Loxentie (pozri časť 4.2).

Použitie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov

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

Lieky obsahujúce duloxetín

Loxentia sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, veľkej depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy a stresovej

inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa súbežnému používania viac ako jedného z týchto produktov.

Hepatitída/zvýšené hepatálne enzýmy

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

Akatízia/psychomotorický nepokoj

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

Sexuálna dysfunkcia

Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) / inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu spôsobiť príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli hlásené prípady dlhodobej sexuálnej dysfunkcie, pri ktorej symptómy pretrvávali aj napriek prerušeniu liečby SSRI / SNRI.

Sacharóza

Loxentia obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Súbežné užívanie Loxentie so selektívnymi reverzibilnými IMAO, ako je moklobemid, sa neodporúča (pozri časť 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilný neselektívny IMAO a nemá sa podávať pacientkam užívajúcim Loxentiu (pozri časť 4.4).

Inhibítory CYP1A2: Keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súbežné užívanie Loxentie spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg jedenkrát denne) ako silný inhibítor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77 %, pričom 6-násobne vzrástla AUC_{0-t}. Loxentia sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 ako je fluvoxamín (pozri časť 4.3).

Lieky s vplyvom na CNS: Pri užívaní Loxentie v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi alebo látkami, vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) odporúča postupovať s opatrnosťou.

Sérotonínergické látky: Sérotonínový syndróm bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný u pacientok, ktoré užívali selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI/SNRI) spolu s látkami, ktoré majú serotonínergické účinky. Odporúča sa opatrnosť v prípade, ak sa Loxentia užíva súbežne so serotonínergickými látkami akými sú SSRI, SNRI a tricyklické antidepresíva ako klomipramín alebo amitriptylín, IMAO, akými sú moklobemid alebo linezolid, ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) alebo triptánmi, buprenorfinom, tramadolom, petidínom a tryptofanom (pozri časť 4.4).

Účinok duloxetínu na iné lieky

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

Lieky metabolizované CYP2D6: Duloxetín je mierny inhibítor CYP2D6. Keď sa duloxetín podal v dávke 60 mg dvakrát denne spolu s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila. Súbežné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu (2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71 %, nijako však neovplyvnilo farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxyl metabolitu; úprava dávkovania sa neodporúča. Opatrnosť sa však odporúča v prípade, že sa Loxentia podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak majú úzky terapeutický index (ako je flekainid, propafenón a metoprolol).

Perorálne kontraceptíva a iné steroidové látky: výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie sa neuskutočnili.

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

Účinok iných liekov na duloxetín

Antacidá a antagonisti H2 receptorov: Súbežné podávanie duloxetínu a antacid obsahujúcich hliník a horčík alebo duloxetínu s famotidínom nijako významne neovplyvnilo rýchlosť či rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

Induktory CYP1A2: Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že fajčiari majú takmer o 50 % nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu než nefajčiari.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

V štúdiách na zvieratách duloxetín nemal vplyv na samčiu fertilitu a u samíc bol vplyv evidentný iba pri dávkach spôsobujúcich maternálnu toxicitu.

Gravidita

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

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

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie Loxentie môže súvisieť s výskytom útlmu a závratu. Pacienti majú byť poučení, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných činností, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie uvádzanými nežiaducimi udalosťami u pacientok liečených duloxetínom v klinických štúdiách SUI a ostatných porúch funkcie dolných močových ciest boli nauzea, sucho v ústach, únava a zápcha. Analýza údajov zo štyroch 12-týždňových, placebom kontrolovaných klinických štúdií s pacientkami trpiacimi SUI, zahŕňajúcich 958 pacientok liečených duloxetínom a 955 pacientok, ktoré užívali placebo ukázala, že nástup uvádzaných nežiaducich udalostí sa zvyčajne objavoval počas prvého týždňa liečby. Väčšina z najčastejšie vyskytujúcich sa nežiaducich udalostí však bola mierna či stredne závažná a do 30 dní odznela (napr. nauzea).

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

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

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa určiť z dostupných údajov).

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

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy					
		Laryngitída			
Poruchy imunitného systému					

		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakcia		
<i>Poruchy endokrinného systému</i>					
		Hypotyreóza			
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Znížená chuť do jedla	Dehydratácia	Hyperglykémia (hlásená hlavne u diabetických pacientov) Hyponatriémia SIADH ⁶		
<i>Psychické poruchy</i>					
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Poruchy spánku	Bruxizmus Dezorientácia Apatia Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Samovražedné správanie ^{5, 6} Samovražedné myšlienky ^{5, 7} Mánia ⁶ Halucinácie Agresia a hnev ^{4, 6}		
<i>Poruchy nervového systému</i>					
	Bolesť hlavy Závrat Letargia Somnolencia Tras Parestézia	Nervozita Porucha pozornosti Porucha chuti Znížená kvalita spánku	Sérotonínový syndróm ⁶ Kŕče ^{1, 6} Myoklónia Akátzia ⁶ Psychomotorický nepokoj ⁶ Extrapiramídové symptómy ⁶ Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh		
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané videnie	Mydriáza Zhoršenie zraku Suché oči	Glaukóm		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Vertigo	Tinitus ¹ Bolesť ucha			
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>					
		Palpilácie Tachykardia	Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia ⁶		Stresová kardiomyopatia (kardiomyopatia Takotsubo)
<i>Poruchy ciev</i>					
	Hypertenzia ^{3, 7} Sčervenanie	Synkopa ² Zvýšenie krvného tlaku ³	Hypertenzná kríza ^{3, 6} Ortostatická hypotenzia ² Chlad periférnej časti končatín		

<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>					
		Zívanie	ZvIERanie hrdla Epistaxa Intersticiálne ochorenie pľúc ¹⁰ Eozinofilná pneumónia ⁶		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>					
Nauzea Sucho v ústach Zápcha	Hnačka Bolesť brucha Vracanie Dyspepsia	Gastrointestinál ne krvácanie ⁷ Gastroenteritída Somatitída Grganie Gastritída Dysfágia Plynatosť Zápach z úst	Hematochézia Mikroskopická kolitída ⁹		
<i>Poruchy pečene a žľových ciest</i>					
		Hepatitída ³ Zvýšené hladiny pečenových enzýmov (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akútne poškodenie pečene	Zlyhanie pečene ⁶ Žltacka ⁶		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>					
	Zvýšené potenie	Vyrážka Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Zvýšený sklon k tvorbe modrín	Stevensov- Johnsonov syndróm ⁶ Angioneurotic ký edém ⁶ Fotosenzitívne reakcie	Kožná vaskulitída	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					
		Bolesť svalov a kostí Napätie svalov Svalový kŕč Trizmus	Zášklby svalov		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>					
		Oneskorené močenie Dyzúria Noktúria Polakizúria Abnormálny zápach moču	Retencia moču ⁶ Polyúria Slabý prúd moču		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>					
		Gynekologické krvácanie	Poruchy menštruácie		

		Menopauzálne symptómy	Galaktorea Hyperprolaktinémia Popôrodné krvácanie ⁶		
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>					
Únava	Asténia Zimnica	Bolesť v hrudi ⁷ Pády ⁸ Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Malátnosť Pocit tepla	Poruchy chôdze		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia					
		Pokles hmotnosti Nárast hmotnosti Zvýšená hladina cholesterolu v krvi Zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi	Zvýšená hladina draslíka v krvi		

¹ Boli hlásené tiež prípady kŕčov a tinitu po skončení liečby.

² Boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy hlavne na začiatku liečby.

³ Pozri časť 4.4.

⁴ Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby alebo po skončení liečby.

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

⁶ Odhadovaná frekvencia na základe post-marketingového sledovania nežiaducich reakcií; nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

⁷ Nie je štatisticky významný rozdiel oproti placebo.

⁸ Pády boli častejšie u starších pacientov (≥ 65 rokov).

⁹ Odhadovaná frekvencia na základe údajov zo všetkých klinických skúšaní.

¹⁰ Odhadovaná frekvencia na základe klinických skúšaní kontrolovaných placebom.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA1c boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V následnej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52

týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA1c, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3 % vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a symptómy predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardiu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, iné antidepresíva; ATC kód: N06AX21.

Mechanizmus účinku

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). Slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu, bez významnej afinity k histamínovým, dopaminergickým, cholinergickým a adrenergickým receptorom.

Farmakodynamický účinok

Zvýšené hladiny 5-HT a NE v krížovej mieche viedli v štúdiách na zvieratách k zvýšenému svalovému tonusu močovej rúry prostredníctvom zvýšenej stimulácie priečne pruhovaného svalu zvierača močovej rúry pudendálnym nervom, výhradne počas fázy zadržiavania moču. Podobný mechanizmus vedie u žien k silnejšiemu uzatvoreniu močovej rúry počas fázy zadržiavania moču fyzickým tlakom, čím možno vysvetliť účinok duloxetínu v liečbe žien trpiacich SUI.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť duloxetínu v dávke 40 mg dvakrát denne bola preukázaná v liečbe SUI v štyroch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách, v rámci ktorých bolo z 1913 žien (vo veku 22 až 83 rokov) so SUI bolo 958 pacientok náhodne zaradených do programu liečby duloxetínom a 955 do programu s placebom. Primárnymi ukazovateľmi účinnosti boli Frekvencia výskytu epizód inkontinencie (Incontinence Episode Frequency IEF)) stanovená na základe denníkových záznamov a skóre špecifického dotazníka pre zisťovanie kvality života u pacientok trpiacich inkontinenciou (Incontinence Specific Quality of Life Questionnaire (I-QOL)).

Frekvencia výskytu epizód inkontinencie (IEF): Vo všetkých štyroch štúdiách skupina liečená duloxetínom zaznamenala 50 % alebo viac mediánový pokles IEF v porovnaní s 33 % v placebom

kontrolovanej skupine. Rozdiely sa pozorovali pri každej návšteve po 4 týždňoch (duloxetín 54 % a placebo 22 %), po 8 týždňoch (52 % a 29 %) a po 12 týždňoch (52 % a 33 %) liečby.

V doplnkovej štúdii zameranej výlučne na pacientky so závažnou SUI, bola kompletná odpoveď na liečbu duloxetínom dosiahnutá do 2 týždňov.

Účinnosť duloxetínu nebola hodnotená dlhšie ako 3 mesiace v placebom kontrolovaných štúdiách. Klinický prínos duloxetínu v porovnaní s placebom sa nepreukázal u žien s miernou SUI, ktoré boli v randomizovaných štúdiách definované ako tie s IEF < 14 za týždeň. U týchto žien nevykazuje Loxentia vyššiu účinnosť v porovnaní s konzervatívnejšími behaviorálnymi zákrokmi. *Kvalita života*: Skóre dotazníka kvality života pri inkontinencii (I-QOL-Incontinence Quality of Life) sa významne zlepšilo v skupine pacientok liečených duloxetínom v porovnaní so skupinou liečenou placebom (9,2 oproti 5,9 v zlepšení skóre, $p < 0,001$). Podľa globálnej stupnice zlepšenia (Patient Global Improvement - PGI) považovalo svoje symptómy stresovej inkontinencie moču za zlepšené významne viac žien liečených duloxetínom v porovnaní s tými ženami, ktoré dostávali placebo (64,6 % oproti 50,1 %, $p < 0,001$).

Loxentia a absolvovaná operačná liečba na zabezpečenie kontinencie moču: Na základe obmedzených údajov možno predpokladať, že prínos duloxetínu nie je menší u pacientok, ktoré predtým podstúpili operáciu na zabezpečenie kontinencie.

Loxentia a tréning svalstva panvového dna (Pelvic Floor Muscle Training PFMT): Počas 12-týždňovej, zaslepanej, randomizovanej, kontrolovanej štúdie preukázal duloxetín väčšie poklesy ukazovateľa IEF a to tak v porovnaní s liečbou placebom ako aj samotným PFMT. Kombinovaná terapia (duloxetín + PFMT) preukázala výraznejšie zlepšenie oboch ukazovateľov – množstva použitých hygienických vložiek i pre toto ochorenie špecifických ukazovateľov kvality života – ako liečba samotným duloxetínom či samotný tréning svalstva panvového dna (PFMT).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre duloxetín vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe stresovej inkontinencie moču. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Približne 96 % duloxetínu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako aj na alfa-1-kyslý glykoproteín. Väzba na proteíny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek či pečene.

Biotransformácia

Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Obidva cytochrómy P450–2D6 ako aj 1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov, glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Vychádzajúc zo štúdií *in vitro*, cirkulujúce metabolity duloxetínu sú považované za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientov, ktorí sú slabými metabolizérmi CYP2D6, nebola špecificky

sledovaná. Obmedzené údaje naznačujú, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientov vyššie.

Eliminácia

Polčas eliminácie duloxetínu sa pohybuje v rozmedzí od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín).

Plazmatický klírens po intravenózne aplikácii dávky sa pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne 36 l/h). Zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 to 261 l/h (priemer 101 l/h).

Špeciálne skupiny pacientov

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

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

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

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardnej sérii testov duloxetín nebol genotoxický a u potkanov nebol karcinogénny.

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

Štúdie s mláďatami potkanov ukázali prechodné účinky v neurobehaviorálnej oblasti, taktiež signifikantné zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy, indukciu hepatálnych enzýmov a

hepatocelulárnu vakuolizáciu pri dávkach 45 mg/kg/deň. Všeobecný profil toxicity duloxetínu u mláďat potkanov bol podobný s tým u dospelých potkanov. Výška dávky, ktorá nevyvoláva nežiaduce účinky, bola stanovená na 20 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

cukrové guľôčky (sacharóza, kukuričný škrob)

hypromelóza 6cP

sacharóza

ftalát hypromelózy

mastenec (E553b)

trietyl-citrát (E1505)

Obal kapsuly

želatína

oxid titaničitý (E171)

indigotín (E132)

žltý oxid železitý (E172) – iba v 40 mg kapsulách

červený oxid železitý (E172) – iba v 40 mg kapsulách

atrament (šelak (E904)), čierny oxid železitý (E172))

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/[HDPE/PE+DES z CaO/HDPE]fólia – Alu/PE fólia): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 a 100 tvrdých gastrorezistentných kapsúl v škatuľke.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne špeciálne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Loxentia 20 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 30/0232/15-S

Loxentia 40 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly: 30/0233/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. júna 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>