

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Nexetin

20 mg

40 mg

gastrorezistentna kapsula, tvrda,

duloksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nexetin 20 mg - jedna kapsula sadrži 22,433 mg duloksetin hidrohlorida što je ekvivalentno 20 mg duloksetina.

Nexetin 40 mg - jedna kapsula sadrži 44,866 mg duloksetin hidrohlorida što je ekvivalentno 40 mg duloksetina.

Ekscipijenti:

Za potpunu listu pomoćnih supstanci pogledati poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

Nexetin 20 mg - kapsula se sastoji od neprozirnog plavog tijela i neprozirne plave kapice i sadrži bijele do kremasto-bijele pelete.

Nexetin 40 mg - kapsula se sastoji od neprozirnog narančastog tijela i neprozirne plave kapice i sadrži bijele do kremasto-bijele pelete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Nexetin je indiciran kod žena za liječenje umjerene do teške stresne urinarne inkontinencije (SUI).

Nexetin je indiciran za odrasle.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Nexetin je 40 mg dvaput dnevno, neovisno o obrocima. Nakon 2-4 sedmice liječenja mora se provesti ponovna procjena bolesnica kako bi se ocijenila korist i podnošljivost terapije. Nekim bi bolesnicama moglo koristiti ako se liječenje započne dozom od 20 mg dvaput na dan tokom dvije sedmice prije povećanja doze na preporučenu dozu od 40 mg dvaput dnevno. Postepeno povećavanje doze može smanjiti, premda ne i eliminirati rizik od mučnine i vrtoglavice.

Međutim, dostupni su ograničeni podaci koji podupiru djelotvornost duloksetina u dozi od 20 mg dvaput dnevno.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima djelotvornost duloksetina nije ocijenjena za razdoblje duže od 3 mjeseca. Korist liječenja treba ponovo procjenjivati u redovnim intervalima.

Kombinacija lijeka Nexetin i programa vježbi za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice moglo bi biti efikasnije nego svako od tih dvaju liječenja zasebno. Preporučuje se razmotriti istovremeno uvođenje programa jačanja mišića donjeg dijela zdjelice.

Oštećenje jetrene funkcije

Nexetin se ne smije primjenjivati kod žena sa bolešću jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnica s blagom ili umjerenom disfunkcijom bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Nexetin se ne smije primjenjivati kod bolesnica sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje stresne urinarne inkontinencije nisu ispitane. Nema podataka o primjeni kod djece.

Posebne skupine bolesnica

Starije osobe

Neophodan je oprez u liječenju starijih osoba.

Prekid liječenja

Nagli prekid mora se izbjegavati. Kada se liječenje lijekom Nexetin prekida, doza se mora smanjivati postupno tokom razdoblja od najmanje jedne do dvije sedmice kako bi se smanjio rizik reakcija prekida liječenja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, treba razmotriti nastavak liječenja prethodno propisanom dozom. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnije.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Bolest jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2.).

Nexetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze - MAOI (vidjeti dio 4.5.).

Nexetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji sa inhibitorima CYP1A2, poput fluvoksamina, ciprofloksacina ili enoksacina jer ta kombinacija rezultira povišenim koncentracijama duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5.).

Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).

Kontraindicirano je započeti liječenje lijekom Nexetin kod bolesnica sa nekontroliranom hipertenzijom koje bolesnice može izložiti potencijalnom riziku od hipertenzivne krize (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Manija i napadi

Nexetin se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnica sa manijom u anamnezi ili sa dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili napada.

Serotoninski sindrom

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, kod liječenja duloksetinom može se javiti serotoninski sindrom, stanje koje može biti opasno po život, naročito pri istovremenoj primjeni drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), tricikličke antidepresive ili triptane) i lijekova koji utiču na metabolizam serotonina, poput MAOI, ili antipsihotika ili drugih antagonista dopamina koji mogu uticati na sisteme serotoninergičke neurotransmisije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardiju, nestabilan krvni pritisak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Ako je istovremeno liječenje duloksetinom i drugim serotoninergičkim lijekovima koji mogu uticati na sisteme serotoninergičke i/ili dopaminergičke neurotransmisije klinički neophodno, preporučuje se strogi nadzor bolesnika, naročito pri uvođenju lijeka i povećanju doze.

Gospina trava

Pri istovremenom uzimanju lijeka Nexetin i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) nuspojave mogu biti češće.

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze povezani sa duloksetinom te se stoga duloksetin mora sa oprezom propisivati bolesnicama sa povišenim intraokularnim pritiskom i onima sa rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni pritisak i srčana frekvencija

Kod nekih je bolesnica duloksetin povezan sa povišenjem krvnog pritiska i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti zbog noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito kod bolesnica sa već postojećom hipertenzijom. Stoga se kod bolesnica sa poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog pritiska, naročito tokom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati sa oprezom kod bolesnica čije stanje može biti kompromitirano ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog pritiska. Oprez je također neophodan i kada se duloksetin primjenjuje sa lijekovima koji mogu poremetiti njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5.). Kod bolesnica koje imaju stalno povišeni krvni pritisak za vrijeme uzimanja duloksetina mora se razmotriti ili smanjenje doze ili postupan prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8.). Ne smije se započeti liječenje duloksetinom kod bolesnica sa nekontrolisanom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3.).

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnica sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min) koje su na hemodijalizi, koncentracije duloksetina u plazmi su povećane. Za bolesnice sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.3.

Vidjeti dio 4.2. za informacije o bolesnicama sa blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), uključujući duloksetin, bilo je izvještaja o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporodajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez kod bolesnica koje uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje se zna da utiču na funkciju trombocita (npr. NSAIL ili acetilsalicilna kiselina (ASK)), te kod bolesnica sa poznatom sklonošću krvarenjima.

Prekid liječenja

Simptomi koji se javljaju pri prekidu liječenja su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8.). U kliničkom ispitivanju štetni događaji primijećeni nakon naglog prekida liječenja pojavili su se kod približno 44% bolesnica liječenih duloksetinom i kod 24% bolesnica koje su uzimale placebo.

Rizik od pojave simptoma koji se javljaju pri prekidu liječenja viđenih kod primjene SSRI-a i SNRI-ja može ovisiti o nekoliko faktora, uključujući trajanje i dozu terapije i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. Općenito su ti simptomi blagi do umjereni, međutim kod nekih bolesnica mogu biti teški po intenzitetu. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, ali je bilo i vrlo rijetkih prijava takvih simptoma kod bolesnica koje su nehotično propustile dozu. Ovi su simptomi uglavnom samoograničavajući, te se povuku unutar 2 sedmice, iako kod nekih osoba mogu duže trajati (2-3 mjeseca ili duže). Stoga se savjetuje da se kod prekida liječenja duloksetinom doza postupno smanjuje tokom razdoblja od ne manje od 2 sedmice, u skladu sa potrebama bolesnica (vidjeti dio 4.2.).

Hiponatremija

Prijavljeni su slučajevi hiponatremije kod primjene duloksetina, uključujući slučajeve sa serumskim natrijem nižim od 110 mmol/l. Hiponatremija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH; engl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena kod starijih osoba, posebno kada je udružena sa nedavnom anamnezom promjene ravnoteže tekućina ili sa predisponirajućim stanjima za razvoj takvog poremećaja. Oprez je nužan kod bolesnica sa povećanim rizikom od hiponatremije, poput starijih osoba, bolesnica sa cirozom, dehidriranih bolesnica ili bolesnica koje se liječe diureticima.

Depresija, suicidalne misli i ponašanje

Iako Nexetin nije indiciran za liječenje depresije, njegova aktivna supstanca (duloksetin) također se koristi kao antidepresivni lijek. Depresija je povezana sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubistva (događaja povezanih sa samoubistvom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da poboljšanje ne mora nastupiti tokom prvih nekoliko, sedmica liječenja ili duže, bolesnice se moraju pažljivo pratiti sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubistva može povećati u ranim fazama oporavka. Poznato je da bolesnice koje u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubistvom, ili one koje su pokazivale značajan stepen suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo pratiti tokom liječenja. Metaanaliza placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u poređenju sa placebom kod bolesnica mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tokom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8.). Ljekari moraju potaknuti bolesnice da im prijave bilo kakve uznemirujuće misli ili osjećaje, te simptome depresije u bilo koje vrijeme. Ako se tokom terapije lijekom Nexetin kod bolesnice razviju agitacija ili simptomi depresije, treba zatražiti savjet lekara specijaliste jer je depresija ozbiljno medicinsko stanje. Ako se donese odluka o uvođenju antidepresivne farmakološke terapije, preporučuje se postupan prekid liječenja lijekom Nexetin (vidjeti dio 4.2.).

Primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Nexetin se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim su ispitivanjima suicidalno ponašanje (pokušaji suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) uočeni češće kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u poređenju sa onima koji su dobivali placebo. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju, bolesnicu treba pažljivo pratiti kako bi se uočila moguća pojava suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima u nekoliko indikacija (liječenje boli kod dijabetičke neuropatije, velikog depresivnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i stresne urinarne inkontinencije). Mora se izbjegavati istovremena primjena više od jednog od takvih lijekova.

Hepatitis/povišeni jetreni enzimi

Kod primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući velika povišenja jetrenih enzima (>10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žutica (vidjeti dio 4.8.). Većina njih se pojavila tokom prvih mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin se mora primjenjivati sa oprezom kod bolesnica koje se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena duloksetina povezana je sa razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan ili uznemirujući nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje unutar prvih nekoliko sedmica liječenja. Kod bolesnica koje razviju ovakve simptome, povećanje doze može biti štetno.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Saharoza

Nexetin tvrde gastrozistentne kapsule sadrže saharozu. Bolesnice sa rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili insuficijencijom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI): zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji sa neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) ili unutar najmanje 14 dana nakon prekida liječenja nekim od MAOI. S obzirom na poluživot duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka primjene lijeka Nexetin prije početka liječenja MAOI-om (vidjeti dio 4.3.).

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Nexetin sa selektivnim reverzibilnim inhibitorima MAO, poput moklobemida (vidjeti dio 4.4.). Antibiotik linezolid je reverzibilan neselektivan MAO inhibitor i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe lijekom Nexetin (vidjeti dio 4.4.).

Inhibitori CYP1A2: budući da je CYP1A2 uključen u metabolizam duloksetina, istovremena primjena lijeka Nexetin sa potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno će rezultirati povišenim koncentracijama duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), potentni inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za oko 77% i 6 puta povećao AUC. Stoga se Nexetin ne smije primjenjivati u kombinaciji sa potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3.).

Lijekovi koji djeluju na centralni nervni sistem (CNS): savjetuje se oprez kada se Nexetin primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima ili supstancama koje djeluju na CNS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

Serotoninergički lijekovi: u rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom kod bolesnika koje su uzimale SSRI-je/SNRI-je istovremeno sa serotoninergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se Nexetin primjenjuje istovremeno sa serotoninergičkim lijekovima poput SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina ili amitriptilina, inhibitora MAO poput moklobemida ili linezolda, gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili triptana, tramadola, petidina i triptofana (vidjeti dio 4.4.).

Učinak duloksetina na druge lijekove

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP1A2: nije bilo znatnijeg uticaja na farmakokinetiku teofilina, koji je supstrat CYP1A2, prilikom istovremene primjene sa duloksetinom (60 mg dva puta dnevno).

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6: duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada je duloksetin u dozi od 60 mg dvaput dnevno primijenjen sa jednokratnom dozom dezipramina, supstratom CYP2D6, AUC dezipramina se povećao 3 puta. Istovremena primjena duloksetina (40 mg dvaput dnevno) povećava AUC tolterodina (2 mg dvaput dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže za 71%, ali ne utiče na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita, pa se prilagodba doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez ako se Nexetin primjenjuje istovremeno sa lijekovima koji se metaboliziraju prvenstveno pomoću CYP2D6 (risperidon, triciklički antidepresivi poput nortriptilina, amitriptilina i imipramina), naročito ako imaju uzak terapijski indeks (poput flekainida, propafenona i metoprolola).

Oralni kontraceptivi i ostali steroidni lijekovi: rezultati ispitivanja *in vitro* pokazuju da duloksetin inducira katalitičku aktivnost CYP3A. Nisu provedena specifična ispitivanja interakcija lijekova *in vivo*.

Antikoagulantni i antitrombocitni lijekovi: potreban je oprez kada se duloksetin kombinuje sa oralnim antikoagulantnim ili antitrombocitnim lijekovima zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkoj interakciji. Nadalje, prijavljena su povišenja vrijednosti INR-a kada se duloksetin primjenjivao istovremeno kod bolesnika liječenih varfarinom. Međutim, istovremena

primjena duloksetina sa varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca, kao dio kliničkog farmakološkog ispitivanja, nije rezultirala klinički značajnom promjenom INR-a u odnosu na početne vrijednosti, kao ni farmakokinetike R- ili S- varfarina.

Efekti drugih lijekova na duloksetin

Antacidi i antagonisti H_2 receptora: istovremena primjena lijeka Nexetin i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili famotidina nije značajno uticala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon oralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2: populacijske farmakokinetičke analize ispitivanja pokazale su da su kod pušača koncentracije duloksetina u plazmi gotovo 50% niže u poređenju sa nepušačima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Duloksetin ne utiče na plodnost kod muškaraca, a učinci kod žena bili su primjetni samo pri dozama koje su izazvale toksičnost za majku.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama sistemske izloženosti (AUC) duloksetinu manjim od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3.).

Dva velika opservacijska ispitivanja ne ukazuju na povećan ukupan rizik od velikih (major) prirođenih malformacija (jedno ispitivanje provedeno u SAD-u koje je obuhvatilo 2500 novorođenčadi izložene duloksetinu tokom prvog tromjesečja trudnoće i jedno ispitivanje provedeno u EU-u koje je obuhvatilo 1500 novorođenčadi izložene duloksetinu tokom prvog tromjesečja trudnoće). Analiza specifičnih malformacija, kao što su srčane malformacije, dala je nejasne rezultate.

U ispitivanju provedenom u EU-u izloženost majke duloksetinu u kasnoj fazi trudnoće (u bilo kojem trenutku od 20. sedmice gestacije do poroda) bila je povezana s povećanim rizikom od prijevremenog poroda (manje nego dvostruko veći rizik, što odgovara približno 6 dodatnih prijevremenih poroda na 100 žena liječenih duloksetinom u kasnoj fazi trudnoće). Većina je slučajeva zabilježena između 35. i 36. sedmice gestacije. Ovakva povezanost nije bila opažena u ispitivanju provedenom u SAD-u.

Opservacijski podaci iz SAD-a pružili su dokaze koji upućuju na (manje od dvostruko) veći rizik od poslijeporodajnog krvarenja nakon izlaganja duloksetinu unutar mjesec dana prije poroda.

Epidemiološki podaci pokazali su da primjena SSRI-a u trudnoći, naročito u visokom stupnju trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako se ni u jednom ispitivanju nije ispitala povezanost između PPHN-a i liječenja SRNI-ovima, ne može se isključiti mogući rizik kod primjene duloksetina uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, moguća je pojava simptoma prekida primjene lijeka kod novorođenčeta ako je majka uzimala duloksetin u vrijeme blizu porođaja. Simptomi prekida primjene lijeka zabilježeni sa duloksetinom mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozne pokrete, teškoće pri hranjenju, respiratorni distress i napadaje. Većina slučajeva javila se pri porodu ili unutar nekoliko dana nakon rođenja.

Nexetin se u trudnoći smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod. Ženama treba savjetovati da obavijeste svog ljekara ako tokom terapije zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje

Na temelju ispitivanja provedenom na 6 bolesnica u laktaciji koje nisu dojile svoju djecu pokazalo se da se duloksetin u majčino mlijeko izlučuje u vrlo maloj mjeri. Procijenjena dnevna doza kod dojenčadi izražena u mg/kg je približno 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2.). Obzirom da sigurnost duloksetina kod dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena lijeka Nexetin kod dojlja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Lijek Nexetin može biti povezan sa pojavom sedacije i vrtoglavice. Bolesnici se mora upozoriti da u slučaju osjećaja sedacije ili vrtoglavice izbjegavaju moguće opasne poslove, poput upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8. Neželjena djelovanja

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljena neželjena djelovanja kod bolesnika liječenih lijekom Nexetin u sklopu kliničkih ispitivanja stresne urinarne inkontinencije (SUI) i drugih poremećaja donjih mokraćnih puteva bile su mučnina, suha usta, umor i konstipacija. Analiza podataka iz četiri 12-sedmična placebom kontrolisana klinička ispitivanja kod bolesnika sa stresnom urinarnom inkontinencijom, uključujući 958 bolesnika liječenih duloksetinom i 955 bolesnika koje su uzimale placebo, pokazala je da se prijavljene nuspojave obično javljaju u prvoj sedmici liječenja. Međutim, većina najčešćih neželjenih djelovanja bila je blaga do umjerena, a povukla se unutar 30 dana od pojave (npr. mučnina).

b. Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

U Tabeli 1 prikazana su neželjena djelovanja zabilježena iz spontanijh prijava i u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

Tabela 1: Neželjena djelovanja

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti neželjena djelovanja su prikazana u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije				
		laringitis		
Poremećaji imunog sistema				
		poremećaj preosjetljivosti	anafilaktička reakcija	
Endokrini poremećaji				
		hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane				
	smanjen apetit	dehidracija	hiperglikemija (zabilježena naročito kod bolesnika sa šećernom bolešću) hiponatremija SIADH ⁶	
Psihijatrijski poremećaji				
	nesanica agitacija smanjen libido anksioznost poremećaj spavanja	bruksizam dezorijentacija apatija abnormalni orgazam abnormalni snovi	suicidalno ponašanje ^{5,6} suicidalne ideje ^{5,7} manija ⁶ halucinacije agresija i bijes ^{4,6}	
Poremećaji nervnog sistema				
	glavobolja vrtoglavica letargija	nervoza smetnje koncentracije	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ^{1,6}	

	somnolencija tremor parestezija	disgeuzija loša kvaliteta sna	mioklonus akatzija ⁶ psihomotorni nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶ diskinezija sindrom nemirnih nogu	
Poremećaji oka				
	zamućen vid	midrijaza poremećaj vida suho oko	glaukom	
Poremećaji uha i labirinta				
	vertoglavica	tinitus ¹ bol u uhu		
Srčani poremećaji				
		palpitacije tahikardija	supraventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrija ⁶	
Vaskularni poremećaji				
	hipertenzija ^{3,7} crvenilo uz osjećaj vrućine	sinkopa povišeni krvni pritisak ³	hipertenzivna kriza ortostatska hipotenzija ² periferna hladnoća	
Poremećaji respiratornog sistema, torakusa i medijastinuma				
		zijevanje	stezanje u grlu epistaksa intersticijska plućna bolest ¹⁰ eozinofilna pneumonija ⁶	
Gastrointestinalni poremećaji				
mučnina suha usta konstipacija	proljeva bol u abdomenu povraćanje dispepsija	gastrointestinalno krvarenje ⁷ gastroenteritis stomatitis podrigivanje gastritis disfagija flatulencija zadah iz usta	hematohezija mikroskopski kolitis ⁹	
Hepatobilijarni poremećaji				
		hepatitis ³ povišeni jetreni enzimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutno oštećenje jetre	zatajenje jetre ⁶ žutica ⁶	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
	pojačano znojenje	osip noćno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis	Stevens- Johnsonov Sindrom ⁶ angioneurotski edem ⁶	kutani vaskulitis

		hladan znoj povećana sklonost stvaranju modrica	reakcije fotoosjetljivosti	
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva				
		mišićno-koštana bol stezanje mišića spazam mišića trizmus	trzanje mišića	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema				
		otežan početak mokrenja dizurija nokturija polakizurija abnormalni miris mokraće	retencija mokraće ⁶ poliurija smanjen protok mokraće	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				
		ginekološko krvarenje simptomi menopauze	menstrualni poremećaj galaktoreja hiperprolaktinemija postporodajno krvarenje ⁶	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				
umor	astenija vrućica	bol u prsima ⁷ padovi ⁸ neuobičajeno osjećanje osjećaj hladnoće žed malaksalost osjećaj vrućine	smetnje hoda	
Pretrage				
		smanjenje tjelesne težine povećanje tjelesne težine povišen holesterol u krvi povišena kreatin fosfokinaza u krvi	povišene vrijednosti kalija u krvi	

¹ Slučajevi konvulzija i slučajevi tinitusa također su prijavljeni i nakon prekida liječenja.

² Slučajevi ortostatske hipotenzije i sinkope prijavljeni su naročito na početku liječenja.

³ Vidjeti dio 4.4.

⁴ Slučajevi agresije i bijesa prijavljeni su naročito u ranoj fazi liječenja ili nakon prekida liječenja.

⁵ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tokom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4.).

⁶ Procijenjena učestalost neželjenih djelovanja prijavljenih tokom postmarketinškog praćenja, nisu uočene u placebom kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Ne razlikuje se statistički značajno od placeba.

⁸ Padovi su bili češći kod starijih osoba (≥ 65 godina starosti).

⁹ Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja.

c. Opis odabranih neželjenih djelovanja

Prekid primjene duloksetina (naročito nagli prekid) često dovodi do pojave simptoma prekida primjene lijeka. Najčešće prijavljene reakcije su vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju ili osjete nalik elektrošoku, naročito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne

sno ve), umor, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mialgija, razdražljivost, proljev, hiperhidroza i vrtoglavica.

U načelu su kod primjene SSRI i SNRI ovi događaji blagi do umjereni i samoograničavajući, no kod nekih bolesnika mogu biti teški i/ili produženi. Stoga se savjetuje postupan prekid liječenja smanjivanjem doze kada liječenje duloksetinom više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

QT-interval korigovan za srčanu frekvenciju kod bolesnika liječenih duloksetinom nije se razlikovao od onog viđenog kod bolesnika koje su primale placebo. Nisu bile opažene klinički značajne razlike u izmjenjenim vrijednostima QT, PR, QRS ili QTcB između bolesnika liječenih duloksetinom i bolesnika koje su uzimale placebo.

U 12-sedmičnoj akutnoj fazi tri klinička ispitivanja duloksetina kod bolesnika sa bolom kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja glukoze u krvi natašte kod bolesnika liječenih duloksetinom. HbA_{1c} je bio stabilan i kod bolesnika liječenih duloksetinom i kod bolesnika koje su uzimale placebo. U produženoj fazi tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 sedmice, HbA_{1c} se povećao i u skupini liječenoj duloksetinom i u skupinama bolesnika na standardnom liječenju, ali je srednja vrijednost bila za 0,3% veća u skupini liječenoj duloksetinom. Glukoza u krvi natašte i ukupni kolesterol bili su malo povećani kod bolesnika liječenih duloksetinom, dok su laboratorijske pretrage pokazale malo sniženje tih parametara u skupini bolesnika na standardnom liječenju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja samim duloksetinom ili u kombinaciji sa drugim lijekovima, sa dozama duloksetina od 5400 mg. Dogodilo se nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod miješanog predoziranja, ali i sa samim duloksetinom u dozi od približno 1000 mg. Znakovi i simptomi predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji sa drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoninški sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Nije poznat specifični antidot za duloksetin, ali u slučaju pojave serotoninškog sindroma može se razmotriti specifično liječenje (na primjer, sa ciproheptadinom i/ili kontrolom temperature). Mora se osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje odgovarajućih simptomatskih i potpornih mjera. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se provede ubrzo nakon uzimanja lijeka ili kod simptomatskih bolesnika. Aktivni ugalj može biti od pomoći u ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije, te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom (peritonealna dijaliza) vjerojatno ne bi bile korisne.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antidepresivi, ostali antidepresivi
ATC kod: N06AX21

Mehanizam djelovanja

Duloksetin je kombinovani inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). Slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina, bez značajnog afiniteta za histaminske, dopaminske, holinergičke i adrenergičke receptore.

Farmakodinamički učinci

U istraživanjima na životinjama povišeni nivoi 5-HT i NE u sakralnom dijelu kičmene moždine dovele su do povećanog tonusa uretre pojačanom stimulacijom stidnog živca na poprečnoprugasti mišićni sfinkter uretre samo tokom razdoblja pohrane u ciklusu mokrenja. Vjeruje se da sličan mehanizam kod žena rezultira snažnijim zatvaranjem uretre tokom pohrane mokraće, uz fizički stres, što bi moglo objasniti djelotvornost duloksetina u liječenju žena sa SUI-om.

Klinička efikasnost i sigurnost

Djelotvornost duloksetina primijenjenog 40 mg dvaput dnevno u liječenju SUI utvrđena je u četiri dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja u kojima je randomizirano 1913 žena (22 do 83 godina) sa SUI. 958 bolesnica randomizirano je u skupinu koja je primala duloksetin, a 955 u skupinu koja je primala placebo. Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su učestalost epizoda inkontinencije (UEI) iz dnevnika i rezultat prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (engl. *Incontinency Quality of Life Questionnaire*, I-QOL).

Učestalost epizoda inkontinencije: u sva je četiri ispitivanja skupina liječena duloksetinom imala medijan smanjenja UEI-a od 50% ili više, u poređenju sa 33% u skupini koja je uzimala placebo. Razlike su primijećene pri svakom posjetu nakon 4 sedmice (duloksetin 54% i placebo 22%), 8 sedmica (52% i 29%) i 12 sedmica (52% i 33%) liječenja.

U dodatnom ispitivanju ograničenom na bolesnice sa teškom SUI svi odgovori na duloksetin postignuti su unutar 2 sedmice.

U placebom kontrolisanim ispitivanjima djelotvornost duloksetina nije procjenjivana duže od 3 mjeseca. Klinička korist duloksetina u poređenju sa placebom nije pokazana kod žena sa blagom SUI, koje su u randomiziranim ispitivanjima definirane kao bolesnice sa <14 UEI sedmično. Kod tih žena duloksetin možda neće ostvariti korist značajniju od one koja se postiže nešto konzervativnijim biheviornalnim intervencijama.

Kvaliteta života

Rezultati prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (I-QOL) značajno su se poboljšali u skupini bolesnica liječenoj duloksetinom u poređenju sa skupinom koja je primala placebo (poboljšanje od 9,2 naspram 5,9 bodova, $p < 0,001$). Prema ljestvici ukupnog poboljšanja (PGI) značajno veći broj žena liječenih duloksetinom nego onih koje su primale placebo smatralo je da im je liječenje ublažilo njihove simptome (64,6% naspram 50,1%, $p < 0,001$).

Duloksetin i prethodno hirurško liječenje inkontinencije

Ograničeni podaci upućuju da koristi duloksetina nisu umanjene kod žena sa stresnom urinarnom inkontinencijom koje su prethodno bile podvrgnute hirurškom liječenju inkontinencije.

Duloksetin i vježbe za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice

Tokom 12-sedmičnog slijepog randomiziranog kontrolisanog ispitivanja duloksetin je doveo do većih smanjenja UEI-a u poređenju sa primjenom placeba ili primjenom samo jačanja mišića donjeg dijela zdjelice. Kombinovana terapija (duloksetin + jačanje mišića donjeg dijela zdjelice) pokazala je veće poboljšanje i u korištenju uložaka i u mjerama kvalitete života specifičnim za to stanje, nego liječenje samo duloksetinom ili samo jačanje mišića donjeg dijela zdjelice.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka duloksetin u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju stresne urinarne inkontinencije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Duloksetin se primjenjuje u obliku samo jednog enantiomera. Duloksetin se opsežno metabolizira oksidacijskim enzimima (CYP1A2 i polimorfnim CYP2D6) nakon čega se konjugira.

Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (općenito 50-60%), dijelom zbog spola, dobi, pušenja i statusa metabolizatora za CYP2D6.

Apsorpcija

Duloksetin se nakon oralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se C_{max} postiže 6 sati nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost duloksetina nakon oralne primjene kreće se u rasponu od 32% do 80% (srednja vrijednost 50%). Hrana odgađa vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije sa 6 na 10 sati, te donekle smanjuje opseg apsorpcije (približno 11%). Navedene promjene nemaju nikakav klinički značaj.

Distribucija

Približno 96% duloksetina veže se za ljudske proteine plazme. Duloksetin se veže i za albumin i za alfa-1-kiseli glikoprotein. Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ne utiče na vezanje za proteine.

Biotransformacija

Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraći. Citohromi P450-2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dvaju glavnih metabolita, glukuronidnog konjugata 4-hidroksi duloksetina i sulfatnog konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na temelju *in vitro* ispitivanja, cirkulirajući metaboliti duloksetina smatraju se farmakološki neaktivnim.

Farmakokinetika duloksetina kod bolesnika koje su slabi metabolizatori s obzirom na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Ograničeni podaci upućuju na to da su razine duloksetina u plazmi više kod tih bolesnika.

Eliminacija

Poluživot eliminacije duloksetina kreće se u rasponu od 8 do 17 sati (srednja vrijednost 12 sati). Klirens duloksetina iz plazme nakon intravenske doze kreće se u rasponu od 22 l/h do 46 l/h (srednja vrijednost 36 l/h). Prividni klirens duloksetina iz plazme nakon oralne doze kreće se u rasponu od 33 do 261 l/h (srednja vrijednost 101 l/h).

Posebne populacije

Spol: uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme kod žena je približno 50% niži). Na osnovu preklapanja raspona vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici između spolova ne opravdavaju preporuku za primjenu niže doze kod bolesnika.

Dob: uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnika (≥ 65 godina) (kod starijih je osoba AUC oko 25% veći, a poluživot oko 25% duži), iako veličina ovih promjena nije dovoljna da bi se opravdala prilagodba doze. Općenito se preporučuje oprez kada se liječe starije osobe (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

Oštećenje bubrežne funkcije: bolesnice u završnom stadiju bubrežne bolesti koje su na dijalizi imale su 2 puta više vrijednosti C_{max} i AUC duloksetina u poređenju sa zdravim ispitanicima. Podaci o farmakokinetici duloksetina kod bolesnika sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: umjerena bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U poređenju sa zdravim ispitanicima, kod bolesnika s umjerenom teškom bolešću jetre je prividni klirens duloksetina iz plazme bio je 79% niži, prividan terminalni poluživot bio je 2,3 puta duži, a AUC je bio 3,7 puta veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana kod bolesnika s blagom ni kod bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje: raspoloživost duloksetina ispitana je kod 6 dojilja kojima je prošlo najmanje 12 sedmica od poroda. Duloksetin je pronađen u majčinom mlijeku, a koncentracije u majčinom mlijeku u stanju dinamičke ravnoteže bile su oko jednu četvrtinu od onih u plazmi. Količina duloksetina u majčinom mlijeku je približno 7 μ g/dan dok majke uzimaju dozu od 40 mg dva puta dnevno. Laktacija nije uticala na farmakokinetiku duloksetina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin nije bio genotoksičan u standardnom kompletu testova i nije bio karcinogen kod štakora. U ispitivanju karcinogenosti kod štakora primijećene su multinuklearne stanice u jetri, ali ne i druge histopatološke promjene. Mehanizam u podlozi te pojave kao ni njezin klinički značaj nisu poznati.

Ženke miševa koje su primale duloksetin tokom 2 godine imale su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma samo pri visokim dozama (144 mg/kg/dan), ali to se smatralo sekundarnom posljedicom indukcije mikrosomalnih enzima jetre. Nije poznat značaj tih podataka za ljude. Ženke štakora koje su primale duloksetin prije i tokom parenja i rane trudnoće imale su smanjenje unosa hrane i tjelesne težine, prekid estrusnog ciklusa, smanjen indeks živookočene mladunčadi, smanjeno preživljenje mladunčadi, te zaostajanje u rastu mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti kod kunića uočena je viša incidencija kardiovaskularnih i skeletnih malformacija pri razinama sistemske izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC). U drugom ispitivanju u kojem se ispitala viša doza drugačije soli duloksetina nisu uočene malformacije. U ispitivanju pre/postnatalne toksičnosti kod štakora duloksetin je izazvao štetne bihevioralne učinke kod mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti manjima od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

Ispitivanja kod mladih štakora ukazala su na prolazne učinke na neurološki status, ali i značajno smanjenje tjelesne težine i unosa hrane, indukciju jetrenih enzima te vakuolizaciju jetrenih stanica pri dozi od 45 mg/kg na dan. Opći profil toksičnosti duloksetina kod mladih štakora bio je sličan onome kod odraslih štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Nexetin 20 mg:

Neutralne pelete veličine 26 (0.6-0.7 mm)

Hidroksipropilmetil celuloza 603

Kristalni šećer (saharoza)

Talk

Trietil citrat

Hipromeloza acetat sukcinat-LF (HPMC-AS-LF)

25% otopina amonij hidroksida

Opadry White 02A28361 (hipromeloza (E464), titanij dioksid (E171), talk)

Opaque Blue (kapica)-Opaque Blue (tijelo) (Indigo carmine blue (E132), Titanij dioksid (E171))

Nexetin 40 mg:

Neutralne pelete veličine 26 (0.6-0.7 mm)

Hidroksipropilmetil celuloza 603

Kristalni šećer (saharoza)

Talk

Trietil citrat

Hipromeloza acetat sukcinat-LF (HPMC-AS-LF)

25% otopina amonij hidroksida

Opadry White 02A28361 (hipromeloza (E464), titanij dioksid (E171), talk)

Opaque Blue (kapica)-Opaque Orange (tijelo) (Indigo carmine blue (E132), titanij dioksid (E171), žuti željezo oksid (E172), crveni željezo oksid (E172))

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj kontaktne ambalaže

Providni PVC/PE/PVDC-Al blister

28 gastrozistentnih kapsula, (2 PVC/PE/PVDC-Al blistera x 14), u kutiji.

14 kapsula/1 blister

6.6. Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka
Nema posebnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja
Lijek se izdaje uz lječarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Proizvođač (administrativno sjedište)
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul, Turska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar Mah. Esi Akçakoca Sokak Cad. No:299
81100 Düzce, Turska

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
NOBEL LIJEK d.o.o Sarajevo
Hasiba Brankovića 9,
71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

NEXETIN, 28 x 20 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6208/22 od 28.12.2023.
NEXETIN, 28 x 20 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-6209/22 od 28.12.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA
28.12.2023.