

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Duloksetin Sandoz 30 mg trde gastrozistentne kapsule
Duloksetin Sandoz 60 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje 1,85 mg laktoze (v obliki monohidrata) in 0,167 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje 3,7 mg laktoze (v obliki monohidrata), 0,152 mg barvila sončno rumeno FCF (E110) in 0,390 mg barvila alurno rdeče AC (E129).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrozistentna kapsula

30 mg trde gastrozistentne kapsule

Neprozorno belo telo, velikosti 2 z oznako »30«, natisnjeno s temno modrim črnilom in neprozorna temno modra kapica. Kapsula vsebuje 4 bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne tablete.

60 mg trde gastrozistentne kapsule

Rumeno zeleno telo, velikosti 0E z oznako »60«, natisnjeno s temno modrim črnilom in neprozorna temno modra kapica. Kapsula vsebuje 8 belih do skoraj belih, okroglih, bikonveksnih tablet.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih motenj.

Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije.

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravilo Duloksetin Sandoz je indicirano za zdravljenje odraslih.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Velike depresivne motnje

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja od 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120

mg na dan. Vendar pa ni kliničnih dokazov, ki bi kazali, da lahko bolnikom, ki se na priporočeni začetni odmerki ne odzovejo, povišanje odmerka koristi.

Terapevtski odziv običajno opazimo po 2–4 tednih zdravljenja.

Po ustaljenem odgovoru na antidepresivno zdravilo je priporočljivo nadaljevati zdravljenje še nekaj mesecev, da se izognemo relapsu. Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z duloksetinom in imajo v anamnezi ponavljajoče epizode velikih depresij, lahko razmislimo o nadaljnjem dolgotrajnem zdravljenju z odmerkom od 60 do 120 mg na dan.

Generalizirana anksiozna motnja

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo je 30 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom moramo odmerek zvečati na 60 mg, kar je običajen vzdrževalni odmerek pri večini bolnikov.

Pri bolnikih s sočasnimi veliki depresivnimi motnjami je začetni in vzdrževalni odmerek 60 mg enkrat na dan (prosimo glejte tudi priporočila za odmerjanje zgoraj).

Odmerki do 120 mg na dan so učinkoviti in na podlagi ocene kliničnih preskušanj tudi varni. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na 60 mg odmerek lahko razmislimo o zvečanju odmerka do 90 mg ali 120 mg. Zvečanje odmerka mora biti osnovano na kliničnem odgovoru in prenosljivosti.

Po ustaljenem odgovoru je za preprečitev relapsa priporočeno nadaljevanje zdravljenja še nekaj mesecev.

Bolečina diabetične periferne nevropatije

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do največjega odmerka 120 mg na dan, dajanega razdeljeno na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerek ne odzovejo zadostno, koristi večji odmerek.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je, kot pri vseh zdravilih, pri zdravljenju starejših bolnikov potrebna previdnost, posebno s 120 mg duloksetina na dan za zdravljenje velike depresivne motnje ali generalizirane anksiozne motnje, za kar je na voljo malo podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter

Duloksetin pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter, ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Duloksetin ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Duloksetin se ne sme uporabljati za zdravljenje velike depresivne motnje pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti in učinkovitosti (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.1).

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje generalizirane anksiozne motnje pri pediatričnih bolnikih, starih od 7 do 17 let, nista bili ugotovljeni. Trenutni razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje bolečine periferne diabetične nevropatije nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Duloksetin Sandoz je treba odmerke zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Duloksetin se ne sme uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI - Monoamine Oxidase Inhibitor) (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Duloksetin se ne sme uporabljati v kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (tj. močnimi zaviralci CYP1A2), saj kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom Duloksetin Sandoz je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ker lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Duloksetin je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju duloksetina bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z že obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugimi srčnimi obolenji priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi

duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo njegovo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi (glejte poglavje 4.8). Duloksetina ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povečane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Serotoninski sindrom/nevroleptični maligni sindrom

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih, se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom, pojavi serotoninski sindrom ali nevroleptični maligni sindrom (NMS), potencialno življenje ogrožajoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotoninergične nevrottransmitterske sisteme, ali buprenorfina (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Simptomi serotoninskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja (npr. agitacijo, halucinacije, komo), avtonomno nestabilnost (npr. tahikardijo, spremenljiv krvni tlak, povišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, bruhanje, drisko). Serotoninski sindrom v najhujši obliki je lahko podoben NMS, ki vključuje hipertermijo, togost mišic, zvišano raven kreatin kinaze v serumu, avtonomno nestabilnost z možnimi hitrimi nihanjem vitalnih znakov in spremembami duševnega stanja.

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotoninergičnimi/nevroleptičnimi zdravili, ki lahko vplivajo na serotoninergične in/ali dopaminergične nevrottransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zvečevanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila Duloksetin Sandoz in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Spolna disfunkcija

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)/zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI) lahko povzročijo simptome spolne disfunkcije (glejte poglavje 4.8). Poročali so o dolgotrajni spolni disfunkciji, pri kateri so se simptomi nadaljevali kljub prekinitvi zdravljenja s SSRI/SNRI.

Samomor

Velike depresivne motnje in generalizirana anksiozna motnja: depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnost (s samomorom povezanimi dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se v zgodnji fazi izboljšanja, tveganje za samomor lahko poveča.

Druga psihiatrična stanja, za katera predpisujemo zdravilo Duloksetin Sandoz so tudi lahko povezana z večjim tveganjem za pojav dogodkov povezanih s samomorom. Dodatno so ta stanja lahko sočasna z veliko depresivno motnjo. Iste previdnostne ukrepe, ki jih izvajamo pri zdravljenju bolnikov z veliko depresivno motnjo, moramo torej izvajati tudi pri zdravljenju bolnikov z drugimi psihiatričnimi motnjami.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom

nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem, še posebej po uvedbi zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in njihove skrbnike) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršnokoli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru, da takšni simptomi ne minejo, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Bolečina diabetične periferne nevropatije: kot pri drugih zdravilih s podobnim farmakološkim delovanjem (antidepresivi) so med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja poročali o posameznih primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja. Za dejavnike tveganja za samomorilnost pri depresiji, glejte zgoraj. Zdravniki naj spodbujajo bolnike, da nemudoma in kadarkoli poročajo o mislih ali občutkih, ki povzročajo stisko.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Duloksetin pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroki in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogostejše opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovalno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja (glejte poglavje 4.8).

Krvavitev

Pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI) in zaviralcih ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpure in krvavitve iz prebavil. Duloksetin lahko poveča tveganje za poporodno krvavitev (glejte poglavje 4.6). Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine (NSAID) ali acetilsalicilna kislina), ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatriemija

Ob dajanju duloksetina so poročali o hiponatriemiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion* - SIADH). O hiponatriemiji so v večini primerov poročali pri starejših bolnikih, predvsem pri tistih z motnjami v ravnovesju telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo, kot so starejši bolniki, bolniki s cirozo, dehidrirani bolniki ali bolniki, ki jemljejo diuretike.

Prekinitiv zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitiv nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikih, ki so jemali duloksetin in pri 23 % bolnikih, ki so dobivali placebo. Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, pri nekaterih bolnikih pa lahko tudi hudi in zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, o njih pa so redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi

potrebami odmerka duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Starejši bolniki

Podatkov o uporabi duloksetina 120 mg pri starejših bolnikih z veliko depresivno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo je malo. Pri zdravljenju starejših bolnikov je torej potrebna previdnost pri maksimalnem odmerjanju (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogosteje pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin je na voljo pod različnimi zaščitnimi imeni in se uporablja za več indikacij (zdravljenje bolečine pri diabetični nevropatiji, velike depresivne motnje, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Izogibati se moramo sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvečanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Duloksetin Sandoz 30 mg, 60 mg gastrorezistentne kapsule vsebujejo laktozo, barvilo alurno rdeče AC (E129), natrij in barvilo sončno rumeno FCF (E110).

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, zmanjšano aktivnostjo laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje barvilo alurno rdeče AC (E129), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na trdo gastrorezistentno kapsulo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

60 mg trde gastrorezistentne kapsule dodatno: To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninški sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminoooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila Duloksetin Sandoz preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Sočasno uporabo duloksetina s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, ki se zdravijo z duloksetinom, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: Ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je zmanjšal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC₀₋₁ za 6-krat. Zato duloksetina ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, kot je fluvoksamin (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje: Tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju duloksetina v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (npr. benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbitalom,

sedativnimi antihistaminiki), potrebna previdnost.

Serotoninergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/SNRI uporabljali sočasno s serotoninergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninskem sindromu. Če se duloksetin uporablja sočasno s serotoninergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, kot je klomipramin ali amitriptilin, z MAOI, kot je moklobemid ali linezolid, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom, buprenorfinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: Sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: Duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, se je AUC dezipramina povečal za 3-krat. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če se duloksetin daje sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [TCAs - Tricyclic Antidepressants], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: Rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulantni in antitrombotična zdravila: Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulantni ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S-varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: Sočasno dajanje duloksetina z antacidi, ki vsebujejo aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Induktorji CYP1A2: Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % manjše plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Dve večji opazovalni študiji ne kažeta na celokupno povečano tveganje za večje prirojene malformacije (študija iz ZDA je vključevala 2.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju, študija iz EU pa je vključevala 1.500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju). Analiza specifičnih malformacij, kot so npr. srčne malformacije, kaže nejasne rezultate.

V študiji iz EU je bila izpostavljenost mater duloksetinu v pozni nosečnosti (v katerem koli obdobju od gestacijske starosti 20 tednov do poroda) povezana s povečanim tveganjem za predčasen porod (manj kot 2-krat večje tveganje, kar ustreza približno 6 dodatnim predčasnim porodom na 100 žensk, zdravljenih z duloksetinom v pozni nosečnosti). Do večine takih rojstev je prišlo med 35. in 36. tednom nosečnosti. Te

povezave v študiji iz ZDA niso opazili.

Podatki iz opazovanj v ZDA dokazujejo povečano tveganje (manj kot 2-krat večje) za poporodne krvavitve po izpostavljenosti duloksetinu znotraj enega meseca pred porodom.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za primarno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - *persistent pulmonary hypertension in the newborn*). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost med PPHN in SSRI, tveganja ob jemanju duloksetina ni mogoče izključiti, saj je potrebno upoštevati, da gre za podoben način delovanja (zaviranje ponovnega privzema serotonina).

Kot pri drugih serotoninergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Odtegnitveni simptomi, ki so jih opazili pri duloksetinu, lahko vključujejo hipotonijo, tremor, živčnost, probleme s hranjenjem, probleme z dihanjem in epileptične napade. Do večine primerov je prišlo ob rojstvu ali v nekaj dneh po tem.

Zdravilo Duloksetin Sandoz naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila Duloksetin Sandoz med dojenjem.

Plodnost

V študijah na živalih duloksetin ni vplival na plodnost pri samcih, pri samicah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Duloksetin je lahko povezan s sedacijo in omotico. Bolnike je potrebno opozoriti, da v primeru pojava sedacije ali omotice, ne opravljajo potencialno nevarnih nalog, kot je vožnja ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, najpogosteje poročali, so bili slabost, glavobol suha usta, zaspanost in omotica. Vendar pa je bila večina pogostih neželenih učinkov blagih do zmernih, običajno so se pojavili kmalu po uvedbi zdravila, večina jih je izzvenela že med nadaljevanjem zdravljenja.

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontaninih poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni					

		laringitis			
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					
			anafilaktična reakcija preobčutljivost		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
			hipotiroidizem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	zmanjšanje apetita	hiperglikemija (o njej so poročali zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo)	dehidracija hiponatremija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶		
<i>Psihiatrične motnje</i>					
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost nenormalen orgazem nenavadne sanje	razmišljanje o samomoru ^{5,7} motnje spanja bruksizem dezorientacija apatija	samomorilno obnašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija in jeza ⁴		
<i>Bolezni živčevja</i>					
glavobol zaspanost	omotica letargija tremor parestezija	mioklonus akatzija ⁷ živčnost motnje pozornosti disgevizija diskinezija sindrom nemirnih nog slaba kvaliteta spanja	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶		
<i>Očesne bolezni</i>					
	zamegljen vid	midriaza okvara vida	glavkom		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>					
	tinitus ¹	vrtočlavica bolečina v ušesu			
<i>Srčne bolezni</i>					

	palpitacije	tahikardija supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija			stresna kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija)
<i>Žilne bolezni</i>					
	zvišan krvni tlak ³ rdečica	sinkopa ² hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² hladne okončine	hipertenzivna kriza ^{3,6}		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
	zehanje	stiskanje v grlu epistaksa	intersticijska bolezen pljuč ¹⁰ eozinofilna pljučnica ⁶		
<i>Bolezni prebavil</i>					
navzea suha usta	zaprtje driska bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija napenjanje	gastrointestinalna krvavitev ⁷ gastroenteritis spahovanje gastritis disfagija	stomatitis hematohezija slab zadah mikroskopski kolitis ⁹		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
		hepatitis ³ zvečani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶		
<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	povečano znojenje izpuščaj	nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj fotosenzitivnost e reakcije povečano nagnjenje k modricam	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angioedem ⁶	kožni vaskulitis	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					

	mišično-skeletna bolečina mišični krči	napetost mišic trzanje mišic	trizem		
<i>Bolezni sečil</i>					
	disurija polakiurija	zastajanje urina odlašanje uriniranja nokturija poliurija slabši curek urina	nenormalen vonj urina		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					
	erektilna disfunkcija motnje ejakulacije zapoznela ejakulacija	ginekološka krvavitev motnje menstruacije spolna disfunkcija bolečina v testisih	menopavzalni simptomi galaktoreja hiperprolaktinemija poporodne krvavitve ⁶		
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>					
	padci ⁸ utrujenost	bolečina v prsnem košu ⁷ neobičajno počutje občutek mraza žeja mrzlica bolehnost občutek vročine motnja hoje			
<i>Preiskave</i>					
	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase zvečanje koncentracije kreatinin-fosfokinaze v krvi zvečanje koncentracije kalija v krvi	povečanje vrednosti holesterola v krvi		

¹ O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

² O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³ Glejte poglavje 4.4.

⁴ O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵ Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

⁶ Ocenjena pogostnost pojava neželenih učinkov v študijah v obdobju trženja; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

⁷ Ni statistično različno od placeba.

⁸ Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let).

⁹ Ocenjena pogostost temelji na podatkih vseh kliničnih preskušanj.

¹⁰ Ocenjena pogostnost na podlagi kliničnih preskušanj, nadzorovanih s placebom.

c. Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitev zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo ali občutki, podobnimi električnemu šoku, predvsem v glavi), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), utrujenost, zaspanost, agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, mialgija, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica.

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opažali majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA1c je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA1c zvečala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvečanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvečale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

Interval QT, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti intervala QT bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opažali klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

d. Pediatrična populacija

V kliničnih študijah se je z duloksetinom zdravilo 509 pediatričnih bolnikov s hudo depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let, in 241 pediatričnih bolnikov z generalizirano anksiozno motnjo, starih od 7 do 17 let. V splošnem so bili neželeni učinki duloksetina pri otrocih in mladostnikih podobni tistim pri odraslih.

Skupno 467 pediatričnih bolnikov, ki so bili v kliničnih študijah na začetku randomizirani za zdravljenje z duloksetinom, je v 10 tednih izgubilo 0,1 kg telesne mase (srednja vrednost), v primerjavi s povprečnim porastom 0,9 kg pri 353 bolnikih, ki so prejeli placebo. V štiri- do šest mesečnem podaljšanem obdobju se je pri teh bolnikih telesna masa v povprečju povrnila na pričakovani percentil osnovnega stanja, ki je bil določen na osnovi podatkov vrstnikov enake starosti in spola.

V študijah, ki so trajale do 9 mesecev, so pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili skupno povprečno zmanjšanje za 1 % višinskega percentila (zmanjšanje za 2 % pri otrocih (7–11 let) in povečanje za 0,3 % pri mladostnikih (12–17 let)) (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana; Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina v odmerku 5400 mg, samega ali v kombinaciji z

drugimi zdravili. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih, prevelikih odmerjanjih, kot tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoniniskega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec ponovnega privzema serotoninina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira ponovni privzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergerične in adrenergerične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvečuje zunajcelične koncentracije serotoninina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

Farmakodinamični učinki

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Klinična učinkovitost in varnost

Velike depresivne motnje: Duloksetin so preučevali v kliničnem programu, v katerem je sodelovalo 3.158 bolnikov (1.285 bolniških let izpostavljenosti), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za veliko depresivno motnjo. Učinkovitost duloksetina v priporočenem odmerku 60 mg enkrat na dan so pokazali v treh od treh randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno. Splošno so učinkovitost duloksetina pokazali pri dnevni odmerki med 60 in 120 mg v skupaj petih od sedmih randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno.

Duloksetin se je izkazal za statistično boljšega kot placebo, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje depresije s 17 postavkami (*Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D), ki vključuje čustvene in tudi somatske simptome depresije. Ob uporabi duloksetina v primerjavi s placebom so bile značilno višje tudi stopnje odziva in remisije. Le majhen delež bolnikov, sodelujočih v presečnih kliničnih preskušanjih, je imel hudo depresijo (izhodiščno število točk po HAM-D > 25).

V študiji preprečevanja relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 12-tedensko akutno zdravljenje z znanim zdravilom, duloksetinom 60 mg enkrat na dan, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali duloksetin 60 mg enkrat na dan ali placebo. Zdravljenje z duloksetinom 60 mg enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p = 0,004$) pri merilu primarnega izida, preprečevanju relapsa depresije, kot so izmerili s časom do relapsa. Incidenca relapsa v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 17 % oziroma 29% ob uporabi duloksetina oziroma placeba.

Med 52-tedenskim s placebom kontroliranim dvojno slepim zdravljenjem so imeli bolniki z veliko

depresivno motnjo, ki so se zdravili z duloksetinom, znatno daljše obdobje brez simptomov ($p < 0,001$) v primerjavi z bolniki, ki so bili randomizirani za zdravljenje s placebom. Vsi bolniki so se predhodno odzvali na duloksetin med zdravljenjem (28 do 34 tednov) v odprti študiji z duloksetinom v odmerkih od 60 do 120 mg na dan. V fazi 52-tedenskega s placebom kontroliranega dvojno slepega zdravljenja je povratek simptomov depresije občutilo 14,4 % bolnikov, ki so se zdravili z duloksetinom, in 33,1 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom ($p < 0,001$).

Pri starejših depresivnih bolnikih (≥ 65 let) so posebej preučevali učinek duloksetina 60 mg enkrat na dan v študiji, ki je pokazala statistično pomembno razliko v zmanjšanju HAMD17 rezultata za bolnike, ki so bili zdravljeni z duloksetinom, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Prenašanje duloksetina 60 mg enkrat na dan pri starejših bolnikih je bilo primerljivo s tistim, ki je bilo opaženo pri mlajših odraslih. Vendar pa je podatkov pri starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni maksimalnemu odmerku (120 mg na dan) malo, in je zato pri zdravljenju te populacije potrebna previdnost.

Generalizirana anksiozna motnja: Duloksetin se je izkazal za statistično značilno boljšega kot placebo v petih izmed petih študij, vključno s štirimi randomiziranimi, dvojno slepimi, s placebom kontroliranimi akutnimi študijami in študijo preprečevanja relapsa pri odraslih bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo.

Duloksetin se je izkazal za statistično značilno boljšega kot placebo, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje anksioznosti (*Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) in s skupnim rezultatom poslabšanja sposobnosti po Sheehanovi lestvici za ocenjevanje nesposobnosti (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Ob uporabi duloksetina v primerjavi s placebom so bile višje tudi stopnje odziva in remisije. Duloksetin je pokazal primerljive rezultate učinkovitosti v primerjavi z venlafaksinom glede izboljšanja skupnega števila točk po HAM-A.

V študiji preprečevanja relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 6-mesečno akutno zdravljenje z znanim zdravilom, duloksetinom, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali duloksetin ali placebo. Zdravljenje z duloksetinom 60 mg do 120 mg enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p < 0,001$) pri preprečevanju relapsa, kar so izmerili s časom do relapsa. Incidenca relapsa v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 14 % pri prejemnikih duloksetina oziroma 42 % pri prejemnikih placeba.

Učinkovitost duloksetina 30–120 mg (prilagodljivo odmerjanje) enkrat na dan pri starejših bolnikih (> 65 let) z generalizirano anksiozno motnjo je bila ocenjena v študiji, ki je pokazala statistično pomembno izboljšanje skupnega števila točk po lestvici HAM-A za bolnike, zdravljene z duloksetinom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinkovitost in varnost duloksetina 30–120 mg enkrat na dan pri starejših bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo sta bili podobni kot v študijah z mlajšimi odraslimi bolniki. Vendar pa so podatki o starejših bolnikih, ki so bili izpostavljeni največjemu odmerku (120 mg na dan), omejeni, zato je ob uporabi tega odmerka pri starejši populaciji priporočljiva previdnost.

Bolečina diabetične periferne nevropatije: Učinkovitost duloksetina kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, so iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar so zbrali iz dnevnih dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je duloksetin 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % zabeleženj pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 60 %

bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30% bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-tedensko akutno zdravljenje z duloksetinom 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev kot je bilo izmerjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (BPI - Brief Pain Inventory).

Pediatrična populacija

Pri bolnikih, mlajših od 7 let, študij z duloksetinom niso opravili.

Narejeni sta bili dve randomizirani, dvojno slepi, vzporedni klinični preskušnji na 800 pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let (glejte poglavje 4.2). Ti dve študiji sta obsegali 10-tedensko akutno fazo s placebom in aktivno kontrolo (fluoksetinom), čemur je sledilo 6- mesečno podaljšano obdobje z aktivno kontrolo. Ne duloksetin (30–120 mg) ne aktivna kontrola (fluoksetin 20–40 mg) se pri razliki med osnovnim in končnim stanjem glede na točke pregledane lestvice za merjenje depresije pri otrocih (CDRS-R, Children's Depression Rating Scale-Revised) nista statistično razlikovali od placeba. Prekinitev zaradi neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so jemali duloksetin, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, najpogosteje zaradi navzeje. Med 10-tedenskim obdobjem akutnega zdravljenja so poročali o samomorilnem vedenju (duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). V celotnem 36-tedenskem obdobju študije je samomorilno vedenje občutilo 6 od 333 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani za zdravljenje z duloksetinom in 3 od 225 bolnikov, ki so bili na začetku randomizirani za zdravljenje z fluoksetinom (pogostost, prilagojena na izpostavljenost, je bila 0,039 dogodkov na bolnika na leto za duloksetin in 0,026 za fluoksetin). En bolnik, ki je prešel iz placeba na duloksetin, je občutil samomorilno vedenje med jemanjem duloksetina.

Pri 272 bolnikih z generalizirano anksiozno motnjo, starih od 7 do 17 let, so opravili randomizirano, dvojno slepo, s placebom kontrolirano študijo. Študija je vključevala 10-tedensko akutno fazo, kontrolirano s placebom, ki ji je sledilo 18-tedensko obdobje podaljšane zdravljenja. V tej študiji so uporabili fleksibilen režim odmerjanja, ki je omogočal počasno dviganje odmerka s 30 mg enkrat na dan do večjih odmerkov (največ 120 mg enkrat na dan). Zdravljenje z duloksetinom je pokazalo statistično pomembnejše veliko izboljšanje simptomov generalizirane anksiozne motnje, merjeno z lestvico PARS izraženosti simptomov generalizirane anksiozne motnje (povprečna razlika med duloksetinom in placebom je znašala 2,7 točke [95% IZ 1,3 - 4,0]), po 10 tednih zdravljenja. Vzdrževanja tega učinka niso ocenjevali. Med skupino z duloksetinom in skupino s placebom v 10-tedenski fazi akutnega zdravljenja ni bilo statistično pomembne razlike v prekinitvi zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Pri dveh bolnikih, ki sta po akutni fazi prešla s placeba na zdravljenje z duloksetinom, se je pojavilo samomorilno vedenje med jemanjem duloksetina v podaljšani fazi. Zaključek glede splošnih koristi/tveganj pri tej starostni skupini ni bil podan (glejte tudi poglavji 4.2 in 4.8).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z duloksetinom za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju velike depresivne motnje, bolečine diabetične nevropatije in generalizirane anksiozne motnje. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže na veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija: Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira z dosego C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50%). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo takega kliničnega pomena.

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na

albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Biotransformacija: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih, ki slabo presnavljajo preko encima CYP2D6, niso posebej preiskovali. Omejeni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Pri intravenskem odmerku doseže plazemski očistek duloksetina vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Pri peroralnem odmerjanju je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Spol: Med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Z upoštevanjem prekrivanja razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: Ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poviša za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: Bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti $C_{\max}$ in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetičnih podatkov o duloksetinu je pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic malo.

Okvarjeno delovanje jeter: Zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Prehajanje duloksetina v materino mleko so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je pri odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 $\mu\text{g}/\text{dan}$. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

Pediatrična populacija: Farmakokinetika duloksetina po peroralnem jemanju 20 do 120 mg enkrat dnevno je bila pri pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let, določena z uporabo analize populacijskega modeliranja na osnovi podatkov iz treh študij. Z modelom predvidene plazmske koncentracije duloksetina v stanju ravnotežja so bile večinoma znotraj obsega koncentracij, izmerjenih pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter med zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje menstrualnega cikla, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoje

rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največja maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali večji odmerek različnih soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrološki vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne mase in uživanja hrane, indukcijo jetrnih encimov in hepatocelularno vakuolacijo pri 45 mg/kg/dan. Splošni toksikološki profil duloksetina je bil pri mladih podganah podoben kot pri odraslih podganah. Meja, pri kateri ni bilo neželenih učinkov, je bila 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

predgelirani škrob (koruzni)
mikrokristalna celuloza
povidon K 30
smukec
magnezijev stearat
natrijev stearilfumarat
hipromeloza acetat sukcinat
titanov dioksid (E171)
laktoza monohidrat
hipromeloza
makrogol 4000

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
briljantno modro FCF (E133)
alurno rdeče AC (E129)

60 mg dodatno:

kinolinsko rumeno (E104)
sončno rumeno FCF (E110)

Črnilo:

šelak glazura
indigotin (E132)
titanov dioksid (E171)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabe po prvem odprtju:
Plastenke: 30 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 ° C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Trde gastorezistentne kapsule so pakirane v PVC/PE/PCTFE//Aluminij pretisne omote ali v PA/Aluminij/PVC//Aluminij pretisne omote ali pa so pakirane v HDPE plastenke s PP zaporko in zaščito pred otroci, ki so vstavljeni v škatlo.

Velikost pakiranj:

Pretisni omoti: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 trdih gastorezistentnih kapsul

Plastenke: 30 trdih gastorezistentnih kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Ljubljana, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02143/001-034

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.04.2016

Datum zadnjega podaljšanja: 21. 04 .2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.08.2024