

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Duloksetin Actavis 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Duloksetin Actavis 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 20 mg duloksetina (v obliki klorida).

Ena kapsula vsebuje 40 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 67,1 mg saharoze.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena kapsula vsebuje 134,2 mg saharoze. Vsebuje tudi sončno fumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Neprozorno modro telo z vtisnjeno oznako 'DLX 20' ter neprozorna modra kapica z vtisnjeno oznako 'DLX 20', dolžine 15,9 mm.

Neprozorno rumeno telo z vtisnjeno oznako 'DLX 40' ter neprozorna rumena kapica z vtisnjeno oznako 'DLX 40', dolžine 19,4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Duloksetin Actavis je zdravilo, indicirano za zdravljenje zmerne do hude stresne urinske inkontinence pri ženskah (*Stress Urinary Incontinence, SUI*).

Zdravilo Duloksetin Actavis je indicirano za zdravljenje odraslih. Za nadaljnje informacije glejte poglavje 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Duloksetin Actavis je 40 mg dvakrat dnevno ne glede na obroke. Po 2-4 tednih zdravljenja je treba bolnice ponovno pregledati, da ovrednotimo učinkovitost in prenosljivost zdravljenja. Nekaterim bolnicam lahko koristi začetno zdravljenje z odmerkom 20 mg dvakrat na dan za dva tedna pred zvišanjem na priporočeni odmerek 40 mg dvakrat na dan. Zviševanje odmerka lahko zmanjša, vendar ne odpravi tveganje za slabost in omotico.

Zdravilo Duloksetin Actavis je na voljo kot 20 mg in 40 mg kapsule. Vendar pa so na voljo le omejeni podatki, ki potrjujejo učinkovitost zdravila Duloksetin Actavis 20 mg dvakrat dnevno.

Učinkovitosti zdravila Duloksetin Actavis v študijah, kontroliranih s placebom, niso vrednotili dlje kot 3 mesece. Korist zdravljenja moramo redno preverjati.

Kombiniranje jemanja zdravila Duloksetin Actavis s programom treninga mišic medeničnega dna (*pelvic floor muscle training, PFMT*) je lahko bolj učinkovito, kot če metodi zdravljenja uporabljamo posamezno. Priporočamo, da razmislite o sočasnem PFMT.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost duloksetina za zdravljenje stresne urinske inkontinence nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši

Pri zdravljenju starejših je potrebna posebna previdnost.

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila Duloksetin Actavis ne smemo uporabljati pri ženskah z obolenjem jeter, katerega posledica je okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Duloksetin Actavis je treba odmerek 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 za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Obolenje jeter, katerega posledica je okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila Duloksetin Actavis ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Duloksetin Actavis ne smemo uporabljati v kombinaciji z zaviralci CYP1A2, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin ali enoksacin, ker 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 Actavis je kontraindicirana pri bolnicah z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnice možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo Duloksetin Actavis moramo pri bolnicah z manjjo v anamnezi ali diagnozo bipolarni motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Serotoninski sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno z 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 serotonergične nevrottransmitterske sisteme (glejte poglavje 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. navzejo, bruhanje, drisko).

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

Šentjanževka

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

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju bolnicam 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 obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem 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 presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, pri katerih se je krvni tlak vztrajno poviševal medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitvev (glejte poglavje 4.8). Duloksetin 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 povišane 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.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih privzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih privzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in krvavitve iz prebavil. Pri bolnicah, ki jemljejo sredstva 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 bolnicah z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Prekinitvev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitvev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja

pojavi pri približno 44 % bolnic, ki so jemale zdravilo Duloksetin Actavis in pri 24 % bolnic, ki so dobivale 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. Najpogosteje poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerke 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 odmerke duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Hiponatriemija

Ob dajanju zdravila Duloksetin Actavis 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, predvsem pri tistih, ki so imeli težave z ravnovesjem telesnih tekočin ali pa je bilo pri njih prisotno bolezensko stanje, ki lahko vodi do tega. Previdnost je potrebna pri bolnicah z večjim tveganjem za hiponatriemijo; denimo pri starejših, bolnicah s cirozo, dehidriranih bolnicah ali bolnicah, ki jemljejo diuretike.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo Duloksetin Actavis ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani 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 lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. 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 odraslih 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). Zdravniki bi morali bolnice vzpodbuditi k poročanju, če so kadar koli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnica med zdravljenjem z zdravilom Duloksetin Actavis postane agitirana ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinjanje zdravila Duloksetin Actavis (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Zdravila Duloksetin Actavis pri otrocih in mladostnikih, 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 pogosteje 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. Poleg tega so pomembni tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin se pod različnimi imeni uporablja za več indikacij (zdravljenje bolečine zaradi diabetične nevropatije, velikih depresivnih motenj, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske

inkontinence). Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se je potrebno izogibati.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem 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.

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.

Saharoza

Duloksetin Actavis trde gastrorezistentne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Sončno rumeno FCF

Zdravilo Duloksetin Actavis 40 mg trde gastrorezistentne kapsule vsebujejo sončno rumeno FCF (E110).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasno uporabo zdravila Duloksetin Actavis s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom Duloksetin Actavis, ne smejo prejemati (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba zdravila Duloksetin Actavis z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat dnevno), močan zaviralec CYP1A2, je znižal navidezni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila Duloksetin Actavis ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, kot je fluvoksamin (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki delujejo na osrednji živčni sistem (CŽS): če se zdravilo Duloksetin Actavis jemlje v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbitalom, sedativnimi antihistaminiki), priporočamo previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/ SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninškem sindromu. Če zdravilo Duloksetin Actavis uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, z MAOI, denimo moklobemidom ali linezolidom, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinki duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat dnevno) 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, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat dnevno) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat dnevno) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če duloksetin dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi, 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 izvedli.

Antikoagulanti in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulanti 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, hkrati 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 zdravila Duloksetin Actavis z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Duloksetin ni vplival na plodnost pri moških, pri ženskah pa so bili učinki opaženi le pri odmerkih, ki so povzročili toksičnost za mater.

Nosečnost

Nimamo zadostnih podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemskega izpostavljanja (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavitve (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano.

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko povečala 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 privzema serotonina).

Kot pri drugih serotonergičnih 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 Actavis naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje

za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega 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 Actavis med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo Duloksetin Actavis je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje s stroji, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

a. Povzetek varnostnega profila:

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnicah, zdravljenih z zdravilom Duloksetin Actavis v kliničnih preskušanjih o SUI in drugih boleznih spodnjih sečil, najpogosteje poročali, so bili slabost, suha usta, utrujenost in zaprtje. Analiza podatkov štirih 12-tedenskih, s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj pri bolnicah s SUI, vključno z 958 bolnicami, ki so prejemale duloksetin in 955 bolnicami, ki so prejemale placebo, je pokazala, da so se poročani neželeni učinki značilno pojavili v prvem tednu zdravljenja. Vendar je bila večina najpogostejših neželenih učinkov blagih do zmernih in so minili v 30 dneh od pojava (npr. slabost).

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih (skupno 8.241 bolnic, 4.504 jih je jemalo duloksetin, 3.737 jih je dobilo placebo) za zdravljenje SUI ali drugih bolezni spodnjih sečil.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti ni bilo mogoče oceniti).

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

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				
		laringitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
		preobčutljivost	anafilaktična reakcija	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
		hipotiroidizem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšanje apetita	dehidracija	hiperglikemija (o njej so poročali zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo) hiponatremija sindrom	

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
			neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶	
<i>Psihiatrične motnje</i>				
	nespečnost agitacija zmanjšanje libida anksioznost motnje spanja	bruksizem dezorientacija apatija nenormalen orgazem nenavadne sanje	samomorilno obnašanje ^{5,6} razmišljanje o samomoru ^{5,7} manija ⁶ halucinacije agresija in jeza ^{4,6}	
<i>Bolezni živčevja</i>				
	glavobol omotica letargija zaspanost tremor parestezija	živčnost motnje pozornosti disgevizija slaba kvaliteta spanja	serotoninški sindrom ⁶ konvulzije ^{1,6} mioklonus akatizija ⁶ psihomotorični nemir ⁶ ekstrapiramidni simptomi ⁶ diskinezija sindrom nemirnih nog	
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid	midriaza okvara vida suho oko	glavkom	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
	vrtočlavica	tinitus ¹ bolečina v ušesu		
<i>Srčne bolezni</i>				
		palpitacije tahikardija	supra-ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija ⁶	
<i>Žilne bolezni</i>				
	hipertenzija ^{3,7} rdečica	sinkopa ² zvišan krvni tlak ³	hipertenzivna kriza ³ ortostatska hipotenzija ² hladni periferni deli	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
		zehanje	stisnjeno grlo epistaksa	
<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea suha usta zaprtje	driska bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija	gastrointestinalna krvavitev ⁷ gastroenteritis stomatitis kolcanje	hematohezija	

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		gastritis disfagija napenjanje slab zadah		
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>				
		hepatitis ³ zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) akutna okvara jeter	odpoved jeter ⁶ zlatenica ⁶	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	povečano znojenje	izpuščaj povečano nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj povečano nagnjenje k modricam	Stevens- Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotični edem ⁶ fotosenzitivnostn erekcije	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
		mišično-skeletna bolečina napetost mišic mišični krč trizem	trzanje mišic	
<i>Bolezni sečil</i>				
		odlašanje uriniranja disurija nokturija polakiurija nenormalen vonj urina	zastajanje urina ⁶ poliurija slabši curek urina	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
		ginekološka krvavitev menopavzalni simptomi	motnje menstruacije galaktoreja hiperprolakti- nemija	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
utrujenost	astenija mrzlica	bolečina v prsnem košu ⁷ padci ⁸ neobičajno počutje občutek mraza žeja splošno slabo počutje občutek vročine	motnja hoje	
<i>Preiskave</i>				
		zmanjšanje telesne mase	zvišanje krvnega kalija	

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		povečanje telesne mase zvišanje krvnega holesterola zvišanje krvne kreatinin- fosfokinaze		

- 1 Poročali so o primerih konvulzij in o primerih tinitusa tudi po prekinitvi zdravljenja.
- 2 Poročali so o primerih ortostatske hipotenzije in sinkope zlasti ob začetku zdravljenja.
- 3 Glejte poglavje 4.4.
- 4 Poročali so o primerih agresije in jeze 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 pogostost pojava neželenih učinkov v študijah po prihodu zdravila na trg; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih niso opazili.
- 7 Ni statistično različno od placeba.
- 8 Padci so bili bolj pogosti pri starejših (≥ 65 let)

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).

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

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino zaradi diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili 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 zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje 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 zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih,

vendar 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, serotoninški sindrom, konvulzije, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoninškega 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: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Mehanizem delovanja

Duloksetin je kombinirani zaviralec privzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira privzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje.

Farmakodinamični učinki

V študijah na živalih povišane koncentracije 5-HT in NA v sakralni hrbtenjači povzročijo zvišan tonus sečnice prek ojačane stimulacije pudendalnega živca prečnoprogaste sfinktrske mišice sečnice, ki se pojavlja samo med shranjevalno fazo mikcijskega cikla. Podoben mehanizem naj bi pri ženskah povzročal močnejše zapiranje sečnice med shranjevanjem urina s fizičnim stresom, kar bi lahko pojasnilo učinkovitost duloksetina pri zdravljenju žensk s SUI.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost 40 mg duloksetina, danega dvakrat dnevno, pri zdravljenju SUI je bila ugotovljena v štirih dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah, v katerih so naključno razporedili 1913 žensk (22 do 83 let) s SUI; od teh jih je bilo 958 naključno razporejenih v skupino zdravljenja z duloksetinom in 955 v skupino, ki je prejela placebo. Primarni merili učinkovitosti sta bili pogostnost inkontinenčnih epizod (*Incontinence Episode Frequency, IEF*) iz dnevnikov zdravljenja ter število točk po vprašalniku o kakovosti življenja, specifičnem za inkontinenco (*I-QOL*).

Pogostnost inkontinenčnih epizod: v vseh štirih študijah je imela skupina, zdravljena z duloksetinom, 50 % ali večje mediano znižanje IEF v primerjavi s 33 % v skupini, ki je prejela placebo. Razlike so opazovali ob vsakem obisku, po 4 tednih (duloksetin 54 % in placebo 22 %), 8 tednih (52 % in 29 %) in po 12 tednih (52 % in 33 %) zdravljenja.

V dodatni študiji, omejeni na bolnice s hudo SUI, so bili vsi odzivi na duloksetin doseženi v 2 tednih. Učinkovitosti zdravila Duloksetin Actavis v študijah, kontroliranih s placebom, niso vrednotili dlje kot 3 mesece.

Klinične koristi duloksetina v primerjavi s placebom pri bolnicah z blago SUI, definirano tako v randomiziranih preskušanjih kot tistih z IEF < 14 na teden, niso dokazali. Pri teh ženskah duloksetin morda ne daje koristi, v primerjavi s tistimi, kot jih dosežemo z bolj konzervativnimi vedenjskimi posredovanji.

Kakovost življenja: Rezultati števila točk po vprašalniku o kakovosti življenja glede inkontinence (*Incontinence Quality of Life, I-QOL*) so bili v skupini bolnic, zdravljenih z duloksetinom, v

primerjavi s tistimi, ki so prejemale placebo, značilno izboljšani (izboljšanje števila točk 9,2 v primerjavi s 5,9, $p < 0,001$). Glede na lestvico splošnega izboljšanja (PGI) je značilno več žensk, ki so jemale duloksetin, ocenilo svoje simptome stresne inkontinence za izboljšane z zdravljenjem, v primerjavi z ženskami, ki so prejemale placebo (64,6 % v primerjavi s 50,1 %, $p < 0,001$).

Duloksetin in predhodno kirurško zdravljenje inkontinence: omejeni podatki kažejo, da koristi duloksetina pri bolnicah s stresno urinsko inkontinenco, ki so bile predhodno operirane zaradi inkontinence, niso zmanjšane.

Duloksetin in trening mišic medeničnega dna (Pelvic Floor Muscle Training, PFMT): v 12- tedenski slepi, randomizirani, kontrolirani študiji je duloksetin pokazal večja znižanja IEF v primerjavi ali s placebom ali s samim PFMT. Kombinirano zdravljenje (duloksetin + PFMT) je pokazalo večje izboljšanje tako pri porabi predlog kot pri merilih kakovosti življenja, specifičnih za stanje, kot sam duloksetin ali samo PFMT.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila obvezo za predložitev rezultatov študij z duloksetinom za vse skupine pediatrične populacije pri zdravljenju stresne urinske inkontinence (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 veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Absorpcija

Duloksetin se po peroralnem dajanju dobro absorbira s pojavom C_{max} 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina zavzema vrednosti od 32 do 80 % (srednja vrednost 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in zanemarljivo zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega 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. Tako CYP2D6 kot tudi CYP1A2 katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4- hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi študij *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko nedejavne. 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 po peroralnem odmerku je od 8 do 17 ur (srednja vrednost 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina zavzema vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (srednja vrednost 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (srednja vrednost 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (navidezni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva je prekrivanje 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. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic omejeni.

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 navidezni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, navidezni 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: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja v mleku ima vrednost približno eno četrtno koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 $\mu\text{g}/\text{dan}$. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

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 večjedralne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so prejemale duloksetin 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 pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in znižanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ki so bile največkrat enake maksimalni klinični izpostavljenosti (AUC). V študiji embriotoksičnosti pri zajcih, pri sistemskih izpostavitvah, nižjih od maksimalne klinične izpostavitve (AUC), so opazili večjo incidenco kardiovaskularnih in skeletnih malformacij. V drugi študiji, v kateri so preučevali višje odmerke različnih soli duloksetina, niso opazili nobenih malformacij. V študiji pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavitvev, manjših od maksimalne klinične izpostavitve (AUC).

Študije na mladih podganah kažejo na prehodne učinke na nevrološki vedenjski vzorec ter na znatno zmanjšanje telesne teže in uživanje 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:

sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
hipromelozaftalat (HP-55)
hipromeloza (E15 LV)
trietilcitrát
hidroksipropilceluloza
smukec

Ovojnica kapsule:

20 mg

briljantno modro FCF (E133)

titanov dioksid (E171)

želatina

tiskarsko črnilo

40 mg

titanov dioksid (E171)

sončno rumeno FCF (E110)

kinolinsko rumeno (E104)

želatina

tiskarsko črnilo

tiskarsko črnilo vsebuje:

šelak

propilenglikol

črn železov oksid (E172)

kalijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

1 leto

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperature do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE vsebnik s polipropilensko (PP) navojno zaporko in sušilnim sredstvom.

Pakiranja: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 in 100 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev. 13. 11. 2015

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjördur

Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/2076/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. 11. 2015

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9.6.2015