

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Duloksetin STADA 30 mg trde gastrozistentne kapsule

Duloksetin STADA 60 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena trda gastrozistentna kapsula vsebuje 66 mg saharoze.

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena gastrozistentna kapsula vsebuje 132 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrozistentna kapsula

Duloksetin STADA 30 mg kapsule imajo belo telo, pokrovček je temno modre barve, napolnjene so z gastrozistentnimi peletami ter dolge $15,9 \pm 1$ mm in široke $5,82 \pm 1$ mm.

Duloksetin STADA 60 mg kapsule imajo zeleno telo, pokrovček je temno modre barve, napolnjene so z gastrozistentnimi peletami ter dolge $19,4 \pm 1$ mm in široke $6,91 \pm 1$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih motenj.

Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije.

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravilo Duloksetin STADA 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 prek 60 mg enkrat na dan, do največjega

odmerka 120 mg na dan. Vendar pa ni kliničnih dokazov, ki bi kazali, da lahko bolnikom, ki se na priporočeni začetni odmerek ne odzovejo, povečanje odmerka koristi.

Terapevtski odziv običajno opazimo po 2–4 tednih zdravljenja.

Po utrditvi odziva na antidepresivno zdravilo je priporočljivo nadaljevati zdravljenje še nekaj mesecev, da se izognemo ponovitvi bolezni. Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravljenje z duloksetinom in imajo v anamnezi ponavljajoče epizode velikih depresij, se lahko razmisli 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 povečati na 60 mg, kar je običajen vzdrževalni odmerek pri večini bolnikov.

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

Pokazali so, da so odmerki do 120 mg na dan učinkoviti in so jih v kliničnih preskušanjih ocenili tudi z vidika varnosti. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom na odmerek 60 mg se lahko razmisli o povečanju do 90 mg ali 120 mg. Povečanje odmerka mora biti osnovano na kliničnem odgovoru in prenašanju zdravila.

Po utrditvi odziva je za preprečitev ponovitve bolezni 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, ki so ga dajali razdeljenega na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko raznolikost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na odmerek 60 mg 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).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se je treba nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z duloksetinom 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.

Posebne populacije

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je pri zdravljenju starejših potrebna previdnost, posebno pri odmerku 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).

Okvara jeter

Duloksetina se pri bolnikih z jetrno boleznijo, ki ima za posledico okvaro jeter, ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Duloksetina se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Duloksetina 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.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

Duloksetina se ne sme uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (monoamine oxidase inhibitors) (glejte poglavje 4.5).

Bolezen jeter, ki ima za posledico okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Duloksetina 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).

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z duloksetinom je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko bolnike izpostavi možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 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 obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugo srčno boleznijo 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, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati zmanjšanje odmerka ali postopno ukinitvev (glejte poglavje 4.8).

Okvara ledvic

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

Serotoninski sindrom

Pri zdravljenju z duloksetinom se lahko pojavi potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer MAOI, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotonergične nevrottransmitterske sisteme (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, zvišano telesno temperaturo), živčnomišične motnje (npr. hiperrefleksijo, motnje koordinacije) in/ali prebavne simptome (npr. navzeo, 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 povečevanju odmerkov.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi duloksetina in zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Samomor

Velike depresivne motnje in generalizirana anksiozna motnja: 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 poveča.

Druga psihiatrična stanja, za katera se predpisuje duloksetin, so tudi lahko povezana z večjim tveganjem za pojav dogodkov, povezanih s samomorom. Ta stanja so 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 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).

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 pride do takšnih simptomov, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Bolečina diabetične periferne nevropatije: med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o posameznih primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja. Za dejavnike tveganja za samomorilnost pri depresiji glejte zgoraj. Zdravniki naj spodbujajo bolnike, da jim kadarkoli poročajo o mislih ali občutkih, ki jim povzročajo stisko.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors) in zaviralcih ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI – serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors), vključno z duloksetinom, so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpura in krvavitve iz prebavil. 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 – non-steroidal anti-inflammatory drugs) ali acetilsalicilna kislina (ASA – acetylsalicylic acid)), 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 (SIADH – syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion). 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 bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo, kot so starejši, bolniki s cirozo, dehidrirani bolniki ali bolniki, ki jemljejo diuretike.

Prekinitve zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitve nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali duloksetin, in pri 23 % bolnikov, 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. 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. Običajno se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih 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 se svetuje, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Podatkov o uporabi duloksetina v odmerku 120 mg pri starejših bolnikih z veliko depresivno motnjo in generalizirano anksiozno motnjo je malo. Pri zdravljenju starejših 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 povečanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin se pod različnimi zaščitnimi imeni 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/povečane vrednosti jetrnih encimov

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

Saharoza

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Duloksetin se pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne sme 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 (glejte poglavje 5.1). Poleg tega so pomembni tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasna uporaba duloksetina s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, se odsvetuje (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni 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 znižal navidezni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato se duloksetin ne sme dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (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 ovrednotili, 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 (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedativni antihistaminiki), potrebna previdnost.

Serotonergična zdravila: pri bolnikih, ki so SSRI/SNRI uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoninskem sindromu. Če se duloksetin uporablja 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, se priporoča previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni pomembno 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 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 flekainid, propafenon in metoprolol), se svetuje 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.

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 povečanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, pa sočasno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično pomembne 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 peroralnega odmerka 40 mg.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano.

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

Pri novorojenčku se lahko 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.

Duloksetin 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, se uporaba duloksetina med dojenjem odsvetuje.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Duloksetin je lahko povezan s sedacijo in omotico. Bolnikom je treba naročiti, da se naj 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 bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, najpogosteje poročali, so bili navzea, glavobol, suha usta, zaspanost in omotica. Vendar pa je bila večina pogostih neželenih učinkov blagih do zmernih, običajno so se pojavili kmalu po uvedbi zdravljenja, 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 spontanah poročanjih in v s placebom primerjanih kliničnih preskušanjih (skupno 9.454 bolnikov, 5.703 jih je dobilo duloksetin, 3.751 jih je dobilo placebo) za zdravljenje depresije, generalizirane anksiozne motnje in bolečine diabetične nevropatije.

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 ($< 1/10.000$).

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

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>				

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
		laringitis		
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
			anafilaktična reakcija preobčutljivost	
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>				
			hipotiroidizem	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>				
	zmanjšan apetit	hiperglikemija (o njej so poročali zlasti pri diabetičnih bolnikih)	dehidracija hiponatriemija sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) 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 ušesna bolečina		
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije	tahikardija supraventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija		
<i>Žilne bolezni</i>				
	zvišan krvni tlak ³ rdečica	sinkopa ² hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² hladni periferni deli	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
	zehanje	stisnjeno grlo epistaksa		
<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea suha usta	zaprtje driska	gastrointestinalna krvavitev ⁷ gastroenteritis	stomatitis hematohezija	

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
	bolečina v trebuhu bruhanje dispepsija napenjanje	spahovanje gastritis disfagija	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	nočno znojenje urtikarija kontaktni dermatitis hladen znoj fotosenzitivnostne reakcije povečano nagnjenje k modricam	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angionevrotični edem ⁶	kožni vaskulitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
	mišično-skeletna bolečina mišični krč	napetost mišic trzanje mišic	trizem	
<i>Bolezni sečil</i>				
	disurija polakisurija	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	
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	padci ⁸ utrujenost	bolečina v prsnem košu ⁷ neobičajno počutje občutek mraza žeja mrzlica splošno slabo počutje občutek vročine težave pri hoji		
<i>Preiskave</i>				
	zmanjšanje telesne mase	povečanje telesne mase zvišana vrednost krvne kreatinin-fosfokinaze zvišana vrednost krvnega kalija	zvišana vrednost krvnega holesterola	

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 po prihodu zdravila na trg; teh učinkov v s placebom primerjanih kliničnih študijah niso opazili.

⁷ Ni statistično značilno 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, navzea in/ali bruhanje, tremor, 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 hudi in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom ni več 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, 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 povprečno 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.

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.

d. Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih se je z duloksetinom zdravilo 509 pediatričnih bolnikov z veliko 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 preskušanjih na začetku naključno razporejeni na 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 šestmesečnem 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
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, z odmerki duloksetina 5.400 mg. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1.000 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 lahko 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 je lahko učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile prisilna 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 serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira ponovni privzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinerične in adrenerične receptorje. Duloksetin sorazmerno z velikostjo odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina 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 bolnikov-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 primerjanih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno. Splošno so učinkovitost duloksetina pokazali pri dnevni odmerkih med 60 in 120 mg v skupaj petih od sedmih randomiziranih dvojno slepih s placebom primerjanih 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 (HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale), 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 ponovitve bolezni 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 60 mg duloksetina enkrat na dan ali placebo. Zdravljenje s 60 mg duloksetina enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p = 0,004$) pri merilu primarnega izida, preprečevanju ponovitve depresije, kot so izmerili s časom do ponovitve bolezni. Pojavnost ponovitve bolezni v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 17-odstotna oziroma 29-odstotna ob uporabi duloksetina oziroma placeba.

Med 52-tedenskim s placebom primerjanim 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 naključno razporejeni 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 primerjanega 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 značilno 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 primerjanimi akutnimi študijami in študijo preprečevanja ponovitve bolezni 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 (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) in s skupnim rezultatom poslabšanja sposobnosti po Sheehanovi lestvici za ocenjevanje nesposobnosti (SDS – Sheehan Disability Scale). 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 ponovitve bolezni so bolnike, ki so se odzvali na 6-mesečno akutno zdravljenje z znanim zdravilom, duloksetinom 60 mg, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali duloksetin ali placebo. Zdravljenje s 60 mg do 120 mg duloksetina enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p < 0,001$) pri preprečevanju ponovitve bolezni, kar so izmerili s časom do ponovitve bolezni. Pojavnost ponovitve bolezni v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 14-odstotna pri prejemnikih duloksetina oziroma 42-odstotna pri prejemnikih placeba.

Učinkovitost 30–120 mg duloksetina (prilagodljivo odmerjanje) enkrat na dan pri starejših bolnikih (> 65 let) z generalizirano anksiozno motnjo je bila ocenjena v študiji, ki je pokazala statistično značilno izboljšanje skupnega števila točk po lestvici HAM-A za bolnike, zdravljene z duloksetinom, v

primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinkovitost in varnost 30–120 mg duloksetina 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 primerjanih 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 motnjo, so iz teh preskušanj izključili. Merilo primarnega izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar so zbrali iz dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je odmerek 60 mg duloksetina enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan pomembno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima skupinama zdravljenja ni bila pomembna. Vsaj 30-odstotno poročano zmanjšanje bolečine so zabeležili pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, v primerjavi s 40 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50-odstotno zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50-odstotno ali večje zmanjšanje bolečine) so 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-odstotnega 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 s 60 mg duloksetina enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine po vprašalniku 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 pri 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 primerjavo (fluoksetinom), čemur je sledilo 6-mesečno podaljšano obdobje z aktivno primerjavo. Ne duloksetin (30–120 mg) ne aktivna primerjavo (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. Prekinitiv zaradi neželenih učinkov je bila večja pri bolnikih, ki so jemali duloksetin, v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili s fluoksetinom, najpogosteje zaradi navzee. 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 naključno razporejeni za zdravljenje z duloksetinom, in 3 od 225 bolnikov, ki so bili na začetku naključno razporejeni za zdravljenje s fluoksetinom (pojavnost, prilagojena na izpostavljenost, je bila 0,039 dogodkov na bolnika-letno 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 primerjano študijo. Študija je vključevala 10-tedensko akutno fazo primerjave s placebom, ki ji je sledilo 18-tedensko obdobje podaljšane zdravljenja. V tej študiji so

uporabili prilagodljiv 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 značilno večje 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-odstotni interval zaupanja 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 značilne razlike v prekinitvi zdravljenja zaradi neželenih učinkov. Pri dveh bolnikih, ki sta po akutni fazi prešla s placebo 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 zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje duloksetin, za vse podskupine 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 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 s pojavom 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 minimalno 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 kislil glikoprotein. Okvara ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Biotransformacija: Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urin. 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 študij *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). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je navidezni 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 (navidezni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % manjši). Upošteva je prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo manjšega odmerka pri ženskah.

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

Okvara ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat večje vrednosti C_{max} in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetičnih podatkov o duloksetinu je pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic malo.

Okvara jeter: zmerna okvara jeter (razred Child Pugh B) je vplivala na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvaro jeter navidezni plazemski očistek duloksetina 79 % manjši, 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 insuficienco 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 je približno ena četrtnina vrednosti koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 µg/dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

Pediatrična populacija: Farmakokinetika duloksetina po peroralnem jemanju 20 do 120 mg enkrat na dan 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 plazemske 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 povečano pojavnost hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri velikem 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 zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrusnega ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo pojavnost srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravnih sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali večji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravnih 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 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 določena pri 20 mg/kg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza

hipromeloza acetat sukcinat

saharoza

sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
smukec
titanov dioksid (E171)
hidroksipropilceluloza

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172) (samo kapsule 60 mg)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PCTFE/PVC//Al.

Duloksetin STADA 30 mg trde gastrorezistentne kapsule
Pakiranja po 7, 10, 14, 28, 30, 50 (v perforiranih pretisnih oмотih za enkratni odmerek), 56, 60, 84, 90, 98, 112, 140 kapsul.

Duloksetin STADA 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
Pakiranja po 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG, Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel, Nemčija

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

H/16/02104/001-026

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.02.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE

24.07.2015