SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Duloksetin STADA 30 mg tvrde želučanootporne kapsule
Duloksetin STADA 60 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna Duloksetin STADA 30 mg tvrda želučanootporna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 66 mg saharoze.

Jedna Duloksetin STADA 60 mg tvrda želučanootporna kapsula sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinklorida).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 132 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3 FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Duloksetin STADA 30 mg su kapsule s bijelim tijelom i tamnoplavom kapicom, napunjene bjelkastim želučanootpornim peletama, dužine 15,9 ± 1 mm i širine 5,82 ± 1 mm.

Duloksetin STADA 60 mg su kapsule sa zelenim tijelom i tamnoplavom kapicom, napunjene bjelkastim želučanootpornim peletama, dužine 19,4 ± 1 mm i širine 6,91 ± 1 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje velikog depresivnog poremećaja.
Liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije.
Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Duloksetin STADA je indiciran u odraslih.
Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Veliki depresivni poremećaj
Početna doza i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno, koja se uzima s hranom ili bez nje. U kliničkim ispitivanjima ocjenjivana je sigurnost primjene doze veće od 60 mg jednom na dan, do najviše 120 mg na dan. Međutim, nema kliničkih dokaza koji bi upućivali na to da bi bolesnici koji ne reagiraju na početnu preporučenu dozu mogli imati koristi od povećavanja doze.

Terapijski se odgovor obično uočava nakon 2 - 4 tjedna liječenja.

Nakon što se postigne ustaljen antidepresivni odgovor, preporučuje se nastavak liječenja još nekoliko mjeseci kako bi se izbjegla pojava relapsa. U bolesnika koji su reagirali na duloksetin te s anamnezom ponavljajućih epizoda velike depresije, može se razmotriti daljnje dugotrajno liječenje s dozom od 60 do 120 mg na dan.

Generalizirani anksiozni poremećaj
Preporučena početna doza za bolesnike s generaliziranim anksioznim poremećajem je 30 mg jednom dnevno, s hranom ili bez nje. U bolesnika s nedostatnim odgovorom dozu je potrebno povećati na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja kod većine bolesnika.

U bolesnika s istodobno prisutnim velikim depresivnim poremećajem, početna doza i doza održavanja je 60 mg jednom dnevno (molimo vidjeti i ranije navedeno preporučeno doziranje).

Pokazalo se da su doze do 120 mg dnevno učinkovite, a sigurnost njihove primjene ocjenjivana je u kliničkim ispitivanjima. U bolesnika s nedostatnim odgovorom na 60 mg može se razmotriti povećanje doze do 90 mg ili 120 mg. Povećanje doze potrebno je temeljiti na kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Nakon što se postigne ustaljen odgovor na liječenje, preporučeno je nastaviti liječenje tijekom nekoliko mjeseci kako bi se izbjegao relaps.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije
Početna doza i preporučena doza održavanja je 60 mg dnevno, s hranom ili bez nje. U kliničkim je ispitivanjima ocjenjivana sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, do najviše 120 mg na dan primijenjenih u ravnomjerno podijeljenim dozama. Koncentracija duloksetina u plazmi pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (vidjeti dio 5.2). Stoga bi neki bolesnici s nedovoljnim odgovorom na dozu od 60 mg mogli imati koristi od povećanja doze.

Potrebno je ocijeniti terapijski odgovor nakon 2 mjeseca liječenja. U bolesnika s neodgovarajućim početnim odgovorom, dodatni odgovor nakon tog vremena nije vjerojatan.

Korist liječenja potrebno je redovito ponovno ocjenjivati (najmanje svaka 3 mjeseca) (vidjeti dio 5.1).
Posebne skupine bolesnika

Starije osobe
Za starije se osobe ne preporučuje prilagodba doze isključivo na temelju dobi. Međutim, kao i kod svih drugih lijekova, potreban je oprez u liječenju starijih osoba, osobito pri primjeni 120 mg duloksetina dnevno za liječenje velikog depresivnog poremećaja ili generaliziranog anksioznog poremećaja, za što su podaci ograničeni (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije
Duloksetin se ne smije davati bolesnicima s bolešću jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije
U bolesnika s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Duloksetin ne smiju koristiti bolesnici s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Duloksetin se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina za liječenje velikog depresivnog poremećaja zbog razloga sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije nisu ispitivane. Nema podataka o primjeni u djece.

Prekid liječenja
Nagli prekid liječenja mora se izbjegavati. Kada se prekida liječenje duloksetinom, doza se mora smanjivati postupno tijekom razdoblja od najmanje jednog do dva tjedna kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma ustezanja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se nakon smanjenja doze ili prekida liječenja pojave nepodnošljivi simptomi, može se razmotriti nastavak liječenja prethodno propisanom dozom.
Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnije.

Način primjene
Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istodobna primjena duloksetina s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.5).

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

Duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ili enoksacinom (tj. potentnim inhibitorima CYP1A2) jer se pri toj kombinaciji povećava koncentracija duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5).

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

Kontraindicirano je započeti liječenje duloksetinom u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom, koja bolesnika može izložiti potencijalnom riziku od hipertenzivne krize (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Manija i napadaji
Duloksetin se mora s oprezom davati bolesnicima s manijom u anamnezi ili s dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili napadaja.

Midrijaza
Prijavljeni su slučajevi pojave midrijaze pri uzimanju duloksetina te je stoga duloksetin potrebno s oprezom propisivati bolesnicima s povišenim očnim tlakom i onima s rizikom za pojavu akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni tlak i srčana frekvencija
U nekih je bolesnika primjena duloksetina povezana s povišenjem krvnog tlaka i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti posljedica noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito u bolesnika s već postojećom hipertenzijom. Stoga se u bolesnika s poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog tlaka, osobito tijekom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika čije stanje može biti kompromitirano ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog tlaka. Oprez je također nužan i kada se duloksetin primjenjuje s lijekovima koji mogu oslabiti njegov

metabolizam (vidjeti dio 4.5). U bolesnika koji imaju kontinuirano povišenje krvnog tlaka za vrijeme uzimanja duloksetina mora se razmotriti ili smanjivanje doze ili postupan prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Ne smije se započeti liječenje duloksetinom u bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije
U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) koji su na hemodijalizi, povećana je koncentracija duloksetina u plazmi. Za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.3. Vidjeti dio 4.2 za podatke o bolesnicima s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Serotoninski sindrom/ neuroleptički maligni sindrom
Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, kod liječenja duloksetinom može se javiti serotoninski sindrom ili neuroleptički maligni sindrom (NMS), stanje koje može biti opasno po život, osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući SSRI, SNRI, tricikličke antidepresive ili triptane) i lijekova koji utječu na metabolizam serotonina, poput MAOI, ili antipsihotika ili drugih antagonista dopamina koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke neurotransmisije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).
Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog živčanog sustava (npr. tahikardiju, nestabilan krvni tlak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev). Serotoninski sindrom u svom najtežem obliku može nalikovati NMS-u, koji uključuje hipertermiju, ukočenost mišića, povišene razine kreatin kinaze u serumu, nestabilnost autonomnog živčanog sustava s mogućim brzim fluktuacijama vitalnih znakova i promjene mentalnog statusa.

Ako je istodobno liječenje duloksetinom i drugim serotoninergičkim/neuroleptičkim lijekovima koji mogu utjecati na sustave serotoninergičke i/ili dopaminergičke neurotransmisije klinički opravdano, preporučuje se strogi nadzor bolesnika, osobito pri uvođenju lijeka i povećanju doze.

Gospina trava
Pri istodobnom uzimanju duloksetina i biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu (Hypericum perforatum) nuspojave mogu biti češće.

Suicidalnost
Veliki depresivni poremećaj i generalizirani anksiozni poremećaj: Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaji povezani sa samoubojstvom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da poboljšanje ne mora nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje duloksetin mogu također biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubojstvom. Nadalje, ta stanja mogu biti istodobno prisutna s velikim depresivnim poremećajem. Kod liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima potrebno je pridržavati se istih mjera opreza koje se primjenjuju u liječenju bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da bolesnici koji su u anamnezi imali događaje povezane sa samoubojstvom ili oni koji su pokazali značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te ih je potrebno pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećani rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u odnosu na placebo kod ispitanika mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja za vrijeme uzimanja duloksetina ili ubrzo nakon prekida uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je, posebno na početku liječenja i nakon promjene doze, strogo nadzirati bolesnike, osobito one visokorizične. Bolesnike (i one koji o njima skrbe) potrebno je upozoriti na potrebu praćenja radi pojave bilo kakvog kliničkog pogoršanja, suicidalnih misli ili ponašanja i neuobičajenih promjena u ponašanju, te da u slučaju pojave tih simptoma odmah potraže liječnički savjet.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije: Kao i kod drugih lijekova sa sličnim farmakološkim djelovanjem (antidepresivi), prijavljeni su izolirani slučajevi pojave suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja za vrijeme uzimanja duloksetina ili kratko vrijeme nakon prekida uzimanja lijeka. O rizičnim čimbenicima za suicidalnost u depresiji, vidjeti gore navedeno. Liječnici moraju ohrabriti bolesnike da im se u slučaju pojave tjeskobnih misli ili osjećaja jave u bilo koje vrijeme.

Primjena u djece i adolescenata mlađih od 18 godina
Duloksetin ne smije se primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Ponašanje povezano sa suicidom (pokušaj suicida i suicidalne misli), kao i neprijateljsko ponašanje (pretežno agresija, protivljenje i bijes), uočeno je češće u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata koji su dobivali antidepresive u odnosu na djecu i adolescente koji su dobivali placebo. Ako se liječnik u slučaju kliničke potrebe ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti radi pojave suicidalnih simptoma (vidjeti dio 5.1). Nadalje, nedostaju podaci o dugotrajnoj sigurnosti u djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje
Pri uzimanju selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), uključujući duloksetin, bilo je izvješća o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpure te gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporođajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove koji utječu na funkciju trombocita (npr. NSAIL ili acetilsalicilatna kiselina (ASK)), kao i u bolesnika s poznatom sklonošću krvarenjima.

Hiponatrijemija
Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije pri primjeni duloksetina, uključujući slučajeve s natrijem u serumu nižim od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*, SIADH). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena kod starijih, posebno kada je udružena s anamnezom nedavne promjene ravnoteže tekućine ili sa stanjima koja su za to predisponirajuća. Potreban je oprez u bolesnika s povećanim rizikom od hiponatrijemije, kao što su starije osobe, bolesnici s cirozom, dehidrirani bolesnici ili bolesnici koji se liječe diureticima.

Prekid liječenja
Simptomi ustezanja prilikom prekida liječenja su česti, osobito ako se liječenje naglo prekine (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima, štetni događaji prilikom naglog prekida liječenja pojavili su se u otprilike 45% bolesnika liječenih duloksetinom i u 23% bolesnika koji su uzimali placebo. Rizik od pojave simptoma ustezanja viđenih kod SSRI i SNRI može ovisiti o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja, terapijsku dozu i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. Uglavnom su ti simptomi blagi do umjereni, ali kod nekih bolesnika mogu biti teški. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, ali je bilo i vrlo rijetkih prijava ovih simptoma u bolesnika koji su nehotično propustili dozu lijeka. Ovi su simptomi uglavnom samoograničavajući te se obično povuku unutar 2 tjedna, iako kod nekih osoba mogu dulje trajati (2-3 mjeseca ili dulje). Stoga se savjetuje da se kod prekida liječenja duloksetinom doza postepeno smanjuje tijekom razdoblja od najmanje 2 tjedna, prema potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe
Postoje samo ograničeni podaci o primjeni duloksetina u dozi od 120 mg kod starijih osoba s velikim depresivnim poremećajem i generaliziranim anksioznim poremećajem. Stoga je maksimalnu dozu potrebno primjenjivati s oprezom u liječenju starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).
Akatizija/psihomotorni nemir
Upotreba duloksetina povezana je s razvojem akatizije, koja je karakterizirana subjektivno neugodnim ili tjeskobnim nemirom i potrebom za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje u prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnika koji razviju ovakve simptome povećanje doze može biti štetno.

Lijekovi koji sadrže duloksetin
Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima i primjenjuje se za nekoliko indikacija (liječenje boli kod dijabetičke neuropatije, velikog depresivnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i stresne urinarne inkontinencije). Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu više od jednog takvog lijeka.

Hepatitis/povišene vrijednosti jetrenih enzima
Prilikom uporabe duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući jako povišenje jetrenih enzima (>10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8). Većina tih slučajeva se pojavila tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin je potrebno koristiti s oprezom u bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

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

Saharoza
Duloksetin STADA tvrde želučanootporne kapsule sadrže saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili insuficijencijom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI): Zbog rizika od serotoninskog sindroma, duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI), te najmanje 14 dana nakon prestanka liječenja MAOI. Imajući u vidu poluvrijeme duloksetina, mora proći najmanje pet dana nakon prestanka uzimanja duloksetina prije početka uzimanja MAOI (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena duloksetina sa selektivnim reverzibilnim MAOI, poput moklobemida (vidjeti dio 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilan neselektivan MAOI i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe duloksetinom (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2: Budući da CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu duloksetina, istodobna primjena duloksetina s potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno uzrokuje porast koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom na dan), potentan inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za oko 77% i šesterostruko povećao AUCo-t. Stoga se duloksetin ne smije uzimati u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS): Rizici pri uzimanju duloksetina u kombinaciji s ostalim lijekovima koji djeluju na SŽS nisu sustavno procijenjeni, osim u slučajevima opisanima u ovom dijelu. Stoga se savjetuje oprez kod uzimanja duloksetina u kombinaciji s drugim lijekovima ili

tvarima koje djeluju na središnji živčani sustav, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepini, morfinomimetici, antipsihotici, fenobarbital, sedativni antihistaminici).

Serotoninergički lijekovi: U rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom u bolesnika koji su uzimali SSRI/SNRI istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se duloksetin primjenjuje istodobno sa serotoninergičkim lijekovima poput SSRI-a, SNRI-a, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina ili amitriptilina, MAOI poput moklobemida ili linezolida, gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili triptana, tramadola, petidina i triptofana (vidjeti dio 4.4).

Učinak duloksetina na druge lijekove
Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP1A2: Nije bilo znatnijeg utjecaja na farmakokinetiku teofilina, koji je supstrat CYP1A2, prilikom istodobne primjene s duloksetinom (60 mg dva puta na dan).

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6: Duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada je duloksetin primijenjen u dozi od 60 mg dva puta na dan s jednokratnom dozom dezipramina, koji je supstrat enzima CYP2D6, vrijednost AUC-a dezipramina povećala se 3 puta. Istodobna primjena duloksetina (40 mg dva puta na dan) povećava vrijednost AUC-a tolterodina (2 mg dva puta na dan) u stanju dinamičke ravnoteže za 71% ali ne utječe na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita, te se prilagođavanje doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez kod primjene duloksetina istodobno s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju pomoću CYP2D6 (risperidon, triciklički antidepresivi kao što su nortriptilin, amitriptilin i imipramin), naročito ako imaju uzak terapijski indeks (poput flekainida, propafenona i metoprolola).

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

Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita: Duloksetin je potrebno s oprezom kombinirati s oralnim antikoagulansima ili inhibitorima agregacije trombocita jer je moguć povećan rizik od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkim interakcijama. Nadalje, zabilježene su povišene vrijednosti INR-a kod istodobne primjene duloksetina i varfarina. Međutim, istodobna primjena duloksetina i varfarina kod zdravih dobrovoljaca, u stanju dinamičke ravnoteže, kao dio kliničkog farmakološkog ispitivanja, nije rezultirala klinički značajnom promjenom INR-a u odnosu na početne vrijednosti, kao ni farmakokinetike R- ili S- varfarina.

Učinci drugih lijekova na duloksetin
Antacidi i antagonisti H2: Pri istodobnoj primjeni duloksetina s antacidima koji sadrže aluminij i magnezij ili duloksetina s famotidinom nije bilo značajnih učinaka na brzinu ni na opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2: Populacijska analiza farmakokinetičkih podataka pokazala je da pušači imaju gotovo 50% nižu koncentraciju duloksetina u plazmi od one u nepušača.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razini sustavne izloženosti (AUC) duloksetinu koja je manja od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

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

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

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

Epidemiološki podaci ukazuju da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, osobito u visokom stupnju trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako ne postoje ispitivanja koja su ispitivala povezanost PPHN i terapije sa SRNI, mogući rizik s duloksetinom ne može se isključiti uzimajući u obzir mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).
Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, moguća je pojava simptoma ustezanja kod novorođenčeta ako je majka uzimala duloksetin u vrijeme blizu porođaja. Simptomi ustezanja viđeni kod duloksetina mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozne pokrete, poteškoće s hranjenjem, respiratorni distres i napadaje. Većina ovih slučajeva javila se prilikom rođenja ili unutar nekoliko dana poslije rođenja.

Duloksetin se u trudnoći smije uzimati samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus. Ženama je potrebno savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje
Ispitivanje provedeno na 6 bolesnica s laktacijom koje nisu dojile svoju djecu, pokazalo je da se duloksetin jako slabo izlučuje u majčino mlijeko. Procijenjena dnevna doza kod dojenčeta u mg/kg je otprilike 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost primjene duloksetina u dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena duloksetina u dojilja.

Plodnost
U ispitivanjima na životinjama, duloksetin nije utjecao na plodnost u muškaraca, a učinci kod žena bili su evidentni samo pri primjeni doza koje su uzrokovale toksičnost u majke.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje duloksetina može biti povezano s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnike je potrebno upozoriti da u slučaju osjećaja sediranosti ili omaglice izbjegavaju moguće rizične poslove kao što su upravljanje vozilima i rad sa strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji su liječeni duloksetinom bile su mučnina, glavobolja, suhoća usta, somnolencija i omaglica. Međutim većina čestih nuspojava bila je blaga do umjerena, obično se javljala na početku liječenja, te je većinom nestajala čak i ako se nastavilo s liječenjem.

b. Tablični prikaz nuspojava
U Tablici 1. prikazane su nuspojave prikupljene iz spontanih prijava i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Tablica 1: Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često (≥ 1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), vrlo rijetko (<1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su poredane u padajućem nizu prema stupnju ozbiljnosti.

Vrlo često	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Infekcije i infestacije					
		Laringitis			
Poremećaji imunološkog sustava					
			Anafilaktička reakcija Poremećaj preosjetljivosti		
Endokrini poremećaji					
			Hipotireoidizam		
Poremećaji metabolizma i prehrane					
	Smanjen apetit	Hiperglikemija (zabilježena posebno u bolesnika s dijabetesom)	Dehidracija Hiponatrijemija Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)[6]		
Psihijatrijski poremećaji					
	Nesanica Agitacija Smanjen libido Anksioznost Abnormalan orgazam Abnormalni snovi	Suicidalne misli [5,7] Poremećaj spavanja Bruksizam Dezorijentacija Apatija	Suicidalno ponašanje[5,7] Manija Halucinacije Agresija i bijes		
Poremećaji živčanog sustava					
Glavobolja Somnolencija	Omaglica Letargija Tremor Parestezija	Mioklonus Akatizija[7] Nervoza Smetnje pozornosti Disgeuzija Diskinezija Sindrom nemirnih nogu Loša kvaliteta sna	Serotoninski sindrom [6] Konvulzije [1] Psihomotorni nemir [6] Ekstrapiramidalni simptomi [6]		
Poremećaji oka					
	Zamućen vid	Midrijaza Poremećaj vida	Glaukom		
Poremećaji uha i labirinta					
	Tinitus [1]	Vertigo Bol u uhu			

Srčani poremećaji					
	Palpitacije	Tahikardija Supraventikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrija			Stresna kardiomio patija (Takotsubo kardiomio patija)
Krvožilni poremećaji					
	Povišen krvni tlak [3] Crvenilo uz osjećaj vrućine	Sinkopa [2] Hipertenzija[3,7] Ortostatska hipotenzija[2] Periferna hladnoća	Hipertenzivna kriza [3,6]		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja					
	Zijevanje	Stezanje u grlu Epistaksa	Intersticijska plućna bolest[10] Eozinofilna pneumonija[6]		
Poremećaji probavnog sustava					
Mučnina Suha usta	Konstipacija Dijareja Bol u abdomenu Povraćanje Dispepsija Flatulencija	Gastrointestinalno krvarenje[7] Gastroenteritis Podrigivanje Gastritis Disfagija	Stomatitis Krv u stolici Neugodan zadah mikroskopski kolitis[9]		
Poremećaji jetre i žuči					
		Hepatitis[3] Povišene vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, alkalna fosfataza) Akutno oštećenje jetre	Zatajenje jetre[6] Žutica[6]		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
	Pojačano znojenje Osip	Noćno znojenje Urtikarija Kontaktni dermatitis Hladan znoj Reakcija fotosjetljivosti Povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnsonov sindrom[6] Angioneurotski edem[6]	Kožni vaskulitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					
	Mišićno-koštana bol Spazam mišića	Zgrčenost mišića Trzanje mišića	Trizmus		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava					
	Dizurija Polakiurija	Retencija mokraće Otežani početak mokrenja Nokturija Poliurija Smanjen protok	Abnormalan miris mokraće		

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki					
	Erektilna disfunkcija Poremećaj ejakulacije Odgođena ejakulacija	Ginekološko krvarenje Menstrualni poremećaj Seksualna disfunkcija Bol u testisima	Simptomi menopauze Galaktoreja Hiperprolaktinemija Poslijeporođajno krvarenje[6]		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					
	Padovi[8] Umor	Bol u prsištu[7] Neuobičajeno osjećanje Osjećaj hladnoće Žeđ Zimica Malaksalost Osjećaj vrućine Smetnje hoda			
Pretrage					
	Smanjenje tjelesne težine	Povećanje tjelesne težine Povišena razina kreatin fosfokinaze u krvi Povišena razina kalija u krvi	Povišene vrijednosti kolesterola u krvi		

[1] Slučajevi konvulzija i slučajevi tinitusa također su prijavljeni nakon prekida liječenja.
[2] Slučajevi ortostatske hipotenzije i sinkope prijavljeni su osobito na početku liječenja.
[3] Vidjeti dio 4.4.
[4] Slučajevi agresije i bijesa prijavljeni su osobito na početku liječenja ili nakon prekida liječenja.
[5] Slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom terapije duloksetinom ili kratko nakon prekida terapije (vidjeti dio 4.4).
[6] Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom postmarketinškog praćenja; nisu uočene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.
[7] Nije se statistički značajno razlikovalo u usporedbi s placebom.
[8] Padovi su bili češći kod starijih osoba (≥65 godina starosti)
[9] Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.
[10] Procjena učestalosti na temelju placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

c. Opis odabranih nuspojava
Prekid uzimanja duloksetina (osobito kada se liječenje naglo prekida) obično dovodi do pojave simptoma ustezanja. Najčešće prijavljene reakcije su omaglica, senzorni poremećaji (uključujući parestezijU ili senzacije nalik elektrošoku, osobito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), umor, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mijalgija, razdražljivost, proljev, pretjerano znojenje i vrtoglavica.
Općenito, za lijekove u skupini SSRI i SNRI, ovi događaji su blagi do umjereni i samoograničavajući, međutim, u nekih bolesnika mogu biti teški i/ili produljeni. Zato se savjetuje postupni prekid liječenja smanjivanjem doze kada liječenje duloksetinom više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U 12-tjednoj akutnoj fazi triju kliničkih ispitivanja duloksetina u bolesnika s boli kod dijabetičke neuropatije, uočena su mala, ali statistički značajna povećanja glukoze u krvi natašte u bolesnika koji su uzimali duloksetin. HbA1c je bio stabilan u bolesnika koji su uzimali duloksetin i u onih koji su uzimali placebo. U produžetku tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 tjedna, HbA1c se povećao u

skupini bolesnika koji su uzimali duloksetin i u skupini bolesnika na standardnom liječenju, ali je srednja vrijednost povećanja bila za 0,3% veća u skupini bolesnika liječenih duloksetinom. Vrijednosti glukoze u krvi natašte i ukupnog kolesterola malo su porasle u bolesnika liječenih duloksetinom, dok su iste laboratorijske vrijednosti malo snižene u skupini bolesnika na standardnom liječenju.

Vrijednost QT-intervala korigiranog za srčanu frekvenciju nije se razlikovala između bolesnika koji su uzimali duloksetin i onih koji su uzimali placebo. Nije bilo klinički značajnih razlika u izmjerenim vrijednostima QT, PR, QRS ni QTcB između bolesnika koji su uzimali duloksetin i onih koji su uzimali placebo.

d. Pedijatrijska populacija

U kliničkim je ispitivanjima duloksetinom liječeno ukupno 509 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem i 241 pedijatrijski bolesnik u dobi od 7 do 17 godina s generaliziranim anksioznim poremećajem. U načelu je profil nuspojava kod primjene duloksetina u djece i adolescenata bio sličan onome zabilježenom u odraslih osoba.

U ukupno 467 pedijatrijskih bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima inicijalno randomizirani za primanje duloksetina, zabilježena je srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine od 0,1 kg u 10. tjednu, u usporedbi sa srednjom vrijednošću porasta težine od 0,9 kg u 353 bolesnika koja su primala placebo. Nakon toga je, tijekom četiri do šest mjeseci produžetka ispitivanja, u tih bolesnika u prosjeku primijećena tendencija prema oporavku na očekivani početni percentil tjelesne težine temeljen na populacijskim podacima prikupljenim u vršnjaka istog spola.

U ispitivanjima u trajanju do 9 mjeseci, u pedijatrijskih bolesnika liječenih duloksetinom primijećena je ukupna srednja vrijednost smanjenja percentila visine za 1% (smanjenje za 2% u djece (7-11 godina) i porast od 0,3% u adolescenata (12-17 godina)) (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr.

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja duloksetinom u dozi od 5400 mg, samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod kombiniranog predoziranja, ali također i kod primjene samog duloksetina u dozi od otprilike 1000 mg. Znakovi i simptomi predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoninski sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Specifični antidot za duloksetin nije poznat, ali u slučaju pojave serotoninskog sindroma može se razmotriti uvođenje specifičnog liječenja (npr. ciproheptadinom i /ili nadzorom temperature). Potrebno je osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje primjerenih simptomatskih i suportivnih mjera. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se može provesti kratko vrijeme nakon ingestije lijeka ili u simptomatskih bolesnika. Aktivni ugljen može koristiti u ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima veliki volumen distribucije te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom vjerojatno ne bi koristile.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihoanaleptici: Ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX21

Mehanizam djelovanja
Duloksetin je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). Slabo inhibira ponovnu pohranu dopamina i ne iskazuje značajan afinitet za histaminske, dopaminske, kolinergičke ni adrenergičke receptore. Duloksetin, ovisno o dozi, povisuje izvanstaničnu razinu serotonina i noradrenalina u različitim područjima mozga u životinja.

Farmakodinamički učinci
Duloksetin je normalizirao prag boli u nekoliko pretkliničkih modela neuropatske i upalne boli te je smanjio bolno ponašanje u modelu perzistentne boli. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendentnih putova koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Veliki depresivni poremećaj: duloksetin je ispitivan u kliničkom programu koji je obuhvatio 3158 bolesnika (1285 bolesnik-godina izloženosti) koji su zadovoljavali kriterije DSM-IV za veliki depresivni poremećaj. Djelotvornost duloksetina pri preporučenoj dozi od 60 mg jednom na dan pokazana je u tri od tri randomizirana, dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana kratkoročna ispitivanja fiksnih doza u odraslih ambulantno liječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem. Sveukupno je djelotvornost duloksetina pri dnevnim dozama između 60 i 120 mg pokazana u ukupno pet od sedam randomiziranih, dvostruko-slijepih, placebom kontroliranih, kratkoročnih ispitivanja fiksnih doza u odraslih ambulantno liječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički superiornim u usporedbi s placebom, na temelju ukupnog broja bodova prikupljenih Hamiltonovom ljestvicom za ocjenu depresije (engl. *Hamilton Depression Rating Scale*, HAM-D) zasnovanoj na 17 pokazatelja (uključujući i emocionalne i somatske simptome depresije). Stopa odgovora na liječenje i remisije bila je također statistički značajno veća pri uzimanju duloksetina negoli pri uzimanju placeba. U pivotalnim kliničkim ispitivanjima, samo je malen udio uključenih bolesnika imao tešku depresiju (HAM-D na početku liječenja > 25).

U ispitivanju prevencije relapsa, bolesnici koji su reagirali na akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom na dan u trajanju od 12 tjedana, randomizirani su u skupinu koja je uzimala duloksetin 60 mg jednom na dan ili u skupinu koja je uzimala placebo još tijekom sljedećih šest mjeseci. Duloksetin u dozi od 60 mg na dan pokazao je statistički značajnu superiornost u usporedbi s placebom (p=0,004) s obzirom na mjeru primarnog ishoda, prevenciju relapsa depresije, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom razdoblja dvostruko-slijepog praćenja od 6 mjeseci iznosila je 17% u bolesnika koji su uzimali duloksetin, a 29% u onih koji su uzimali placebo.

Tijekom 52 tjedna placebom kontroliranog dvostruko slijepog ispitivanja, bolesnici s recidivom velikog depresivnog poremećaja koji su primali duloksetin imali su značajno dulji period bez simptoma (p<0,001) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Svi bolesnici su ranije pokazali odgovor na duloksetin tijekom otvorenog liječenja duloksetinom (28 do 34 tjedna) i to pri dnevnim dozama od 60 do 120 mg. U razdoblju od 52 tjedna placebom kontrolirane dvostruko slijepe faze liječenja, kod 14,4% bolesnika iz skupine liječenih duloksetinom te kod 33,1% bolesnika iz skupine koja je uzimala placebo došlo je do povratka simptoma depresije (p<0,001).

Učinak duloksetina u dozi od 60 mg jednom na dan kod starijih depresivnih bolesnika (≥65 godina) posebno je ispitivan u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajnu razliku u smanjenju broja bodova na HAMD17 ljestvici u bolesnika koji su uzimali duloksetin, u usporedbi s onima koji su uzimali placebo. Podnošljivost duloksetina u dozi od 60 mg jednom na dan u starijih bolesnika bila je

usporediva s onom koja je uočena kod mlađih odraslih osoba. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) su ograničeni i stoga se preporučuje oprez kod liječenja ove populacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj: Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo u 5 od 5 provedenih ispitivanja, od kojih su 4 bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana kratkoročna ispitivanja i u ispitivanju prevencije relapsa u odraslih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo, mjereno poboljšanjem rezultata na Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti (engl. *Hamilton Anxiety Scale*, HAM-A) i ukupnim funkcijskim oštećenjem prema rezultatu na Sheehanovoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS). Stopa odgovora na liječenje i stopa remisije bile su također više kod primjene duloksetina u usporedbi s placebom. Rezultati mjerenja djelotvornosti duloksetina bili su usporedivi s onima venlafaksina u smislu poboljšanja rezultata na Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti.

U ispitivanjima prevencije relapsa bolesnici koji su dobro reagirali na akutno liječenje u otvorenom ispitivanju duloksetina kroz 6 mjeseci, bili su randomizirani u skupinu koja će primati duloksetin ili placebo kroz sljedećih 6 mjeseci. Duloksetin je u dozi između 60 i 120 mg jednom na dan pokazao statistički značajnu superiornost u usporedbi s placebom ($p<0,001$) na prevenciju relapsa, ako se mjeri vrijeme do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom šestomjesečnog praćenja u dvostruko slijepim uvjetima bila je 14% u skupini ispitanika koji su primali duloksetin i 42% u skupini ispitanika koji su primali placebo.

Djelotvornost duloksetina u dozi od 30 do 120 mg (fleksibilno doziranje) jednom na dan u starijih bolesnika (>65 godina) s generaliziranim anksioznim poremećajem procijenjena je u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajno poboljšanja u rezultatu na HAM-A ljestvici u bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su primali placebo. Djelotvornost i sigurnost duloksetina u dozi od 30 do 120 mg jednom na dan u starijih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem bile su slične onima uočenima u mlađih odraslih bolesnika. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) ograničeni su te se stoga preporučuje oprez pri korištenju te doze u starijoj populaciji.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije: Djelotvornost duloksetina u liječenju boli kod dijabetičke neuropatije utvrđena je u dva randomizirana, dvostruko-slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja fiksnih doza, u trajanju od 12 tjedana, u odraslih (od 22 do 88 godina) koji su imali bolnu dijabetičku neuropatiju najmanje 6 mjeseci. Bolesnici koji su zadovoljavali dijagnostičke kriterije za veliki depresivni poremećaj bili su isključeni iz ovih ispitivanja. Mjera primarnog ishoda bila je tjedna srednja vrijednost 24-satne prosječne boli, koju su bolesnici svakodnevno bilježili u dnevnik prema Likertovoj ljestvici s 11 bodova.

U oba ispitivanja, duloksetin u dozi od 60 mg jednom na dan i 60 mg dva puta na dan značajno je smanjio bol u usporedbi s placebom. Učinak je bio vidljiv kod nekih bolesnika u prvom tjednu liječenja. Razlika u srednjoj vrijednosti poboljšanja između dva aktivna načina liječenja nije bila značajna. Smanjenje prijavljene boli za najmanje 30% zabilježeno je u otprilike 65% bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na 40% bolesnika koji su uzimali placebo. Odgovarajuće vrijednosti za najmanje 50%-tno smanjenje boli bile su 50%, odnosno 26%. Stope kliničkog odgovora (50%-tno ili veće poboljšanje u liječenju boli) analizirane su ovisno o tome da li se pojavila somnolencija u bolesnika tijekom liječenja. U bolesnika koji nisu osjetili somnolenciju, klinički odgovor je uočen u 47% bolesnika koji su primali duloksetin i 27% bolesnika koji su primali placebo. Stope kliničkog odgovora među bolesnicima u kojih se javila somnolencija bile su 60% za one koji su uzimali duloksetin i 30% za one koji su uzimali placebo. Za bolesnike koji nisu pokazali smanjenje boli za 30% unutar 60 dana liječenja, nije vjerojatno da će se to ostvariti tijekom daljnjeg liječenja.

U otvorenom dugotrajnom nekontroliranom ispitivanju, smanjenje boli u bolesnika koje se očitovalo nakon 8-tjednog akutnog liječenja duloksetinom u dozi od 60mg jednom na dan održalo se sljedećih 6 mjeseci, mjereno promjenom 24-satnih podataka o prosječnoj boli u BPI-u.

Pedijatrijska populacija
Duloksetin nije ispitivan u bolesnika u dobi ispod 7 godina.

Provedena su dva randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s paralelnim skupinama, u kojima je sudjelovalo 800 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem (vidjeti dio 4.2). Ta su dva ispitivanja obuhvaćala 10-tjednu akutnu fazu kontroliranu placebom i aktivnim lijekom (fluoksetinom), nakon koje je uslijedio 6-mjesečni, aktivnim lijekom kontrolirani, produžetak ispitivanja. Ni skupina koja je primala duloksetin (30-120 mg) ni kontrolna skupina koja je primala aktivni lijek (fluoksetin 20-40 mg) nisu se statistički razlikovale od skupine koja je primala placebo u smislu promjene ukupnoga broja bodova na ljestvici depresije u djece (engl. *Children´s Depression Rating Scale-Revised*, CDRS-R) od početka do završetka ispitivanja. Prekid liječenja zbog štetnih događaja bio je češći u bolesnika koji su uzimali duloksetin u usporedbi s bolesnicima liječenima fluoksetinom, a najčešći je uzrok bila mučnina. Tijekom 10-tjednog razdoblja akutnog liječenja prijavljena su suicidalna ponašanja (duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Tijekom cjelokupnog trajanja ispitivanja od 36 tjedana, suicidalno ponašanje pojavilo se u 6 od 333 bolesnika prvotno randomizirana za primanje duloksetina te u 3 od 225 bolesnika prvotno randomizirana za liječenje fluoksetinom (incidencija prilagođena za izloženost iznosila je 0,039 događaja po bolesnik-godini za duloksetin te 0,026 za fluoksetin). Osim toga, u jednog bolesnika koji je prešao s placeba na duloksetin se suicidalno ponašanje pojavilo tijekom liječenja duloksetinom.

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje u 272 bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s generaliziranim anksioznim poremećajem. Ispitivanje se sastojalo od 10-tjedne akutne faze kontrolirane placebom, iza koje je slijedilo 18-tjedno razdoblje produžetka liječenja. U ovom se ispitivanju koristio fleksibilan režim doziranja kako bi se omogućilo polagano povećavanje doze s 30 mg jednom dnevno do viših doza (najviše 120 mg jednom dnevno). Liječenje duloksetinom pokazalo je statistički značajno veće poboljšanje simptoma generaliziranog anksioznog poremećaja, mjereno rezultatom težine generaliziranog anksioznog poremećaja na ljestvici za ocjenu anksioznosti u djece (engl. *Pediatric Anxiety Rating Scale*, PARS) (srednja vrijednost razlike između duloksetina i placeba iznosila je 2,7 bodova [95% CI 1,3-4,0]) nakon 10 tjedana liječenja. Održanje učinka nije ocijenjeno. Tijekom 10-tjedne akutne faze liječenja nije bilo statistički značajne razlike između skupina koje su primale duloksetin odnosno placebo s obzirom na prekid liječenja zbog štetnih događaja. U dva bolesnika koja su nakon akutne faze prešla s placeba na duloksetin zabilježeno je suicidalno ponašanje tijekom liječenja duloksetinom u produžetku ispitivanja. Nije donesen zaključak o ukupnom omjeru koristi i rizika u ovoj dobnoj skupini (vidjeti i dijelove 4.2 i 4.8).

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s juvenilnim sindromom primarne fibromialgije (engl. *juvenile primary fibromyalgia syndrome*, JPFS), u kojem se rezultati primarne mjere ishoda za djelotvornost u skupini liječenoj duloksetinom nisu razlikovali od onih u skupini koja je primala placebo. Dakle, nema dokaza za djelotvornost u toj populaciji pedijatrijskih bolesnika. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje duloksetina s paralelnim skupinama provedeno je u 184 adolescenta s JPFS-om u dobi od 13 do 18 godina (srednja vrijednost dobi: 15,53 godine). Ispitivanje je uključivalo 13-tjedno dvostruko slijepo razdoblje u kojem su bolesnici bili randomizirani na dnevno primanje ili duloksetina u dozi od 30 mg/60 mg ili placeba. Duloksetin nije pokazao djelotvornost u ublažavanju boli, što se mjerilo prosječnim rezultatom za bol u kratkom upitniku o boli (engl. *brief pain inventory*, BPI), koji je bio primarna mjera ishoda: srednja vrijednost promjene prosječnog BPI rezultata za bol od početka ispitivanja do 13. tjedna, izračunata metodom najmanjih kvadrata, iznosila je -0,97 u skupini koja je primala placebo u odnosu na -1,62 u skupini liječenoj duloksetinom u dozi od 30/60 mg ($p = 0,052$). Rezultati ovog ispitivanja vezani uz sigurnost lijeka bili su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom duloksetina.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži duloksetin u svim podskupina pedijatrijske populacije u liječenju velikog depresivnog poremećaja, boli kod dijabetičke neuropatije i generaliziranog anksioznog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Duloksetin se primjenjuje u obliku samo jednog enantiomera. Opsežno se metabolizira oksidacijskim enzimima (CYP1A2 i polimorfnim CYP2D6), nakon čega se konjugira. Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku interindividualnu varijabilnost (općenito 50-60%), djelomice zbog spola, dobi, pušenja i statusa metabolizma posredovanog pomoću CYP2D6.

Apsorpcija
Duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se Cmax postiže 6 sati nakon uzimanja doze. Apsolutna bioraspoloživost duloksetina nakon peroralne primjene iznosi od 32% do 80% (srednja vrijednost od 50%). Hrana odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije za 6 do 10 sati i donekle smanjuje opseg apsorpcije (za oko 11%). Te promjene nemaju nikakav klinički značaj.

Distribucija
Oko 96% duloksetina veže se za ljudske proteine plazme. Duloksetin se veže i na albumin i na alfa-1-kiseli glikoprotein. Na vezanje za proteine ne utječe oštećenje funkcija bubrega ili jetre.

Biotransformacija
Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u urin. Citokromi P450-2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dvaju glavnih metabolita, glukuronidnog konjugata 4-hidroksi duloksetina i sulfatnog konjugata 5-hidroksi-6-metoksi duloksetina. Na temelju rezultata ispitivanja in vitro, metaboliti duloksetina u krvnom optoku smatraju se farmakološki neaktivnim. Farmakokinetika duloksetina u bolesnika koji su spori metabolizatori s obzirom na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Ograničeni podaci pokazuju da je razina duloksetina u plazmi viša u tih bolesnika.

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

Posebne populacije bolesnika
Spol: Uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme u žena je oko 50% niži). S obzirom na preklapanje u rasponu vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici među spolovima ne opravdavaju preporuku primjene nižih doza u bolesnica.

Dob: Uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnica (≥ 65 godina) (AUC je oko 25% veći, a poluvrijeme oko 25% duže kod starijih), premda veličina ovih razlika nije dovoljna da bi opravdala prilagođavanje doze. Općenito se preporučuje oprez pri liječenju starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije: Bolesnici s bubrežnom bolesti u krajnjem stadiju (ESRD), koji su na dijalizi, imali su dvostruko veće vrijednosti Cmax duloksetina i AUC-a od onih kod zdravih osoba. Podaci o farmakokinetici duloksetina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: Umjerena bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, u bolesnika s umjerenom bolesti jetre prividni je klirens duloksetina iz plazme bio 79% manji, prividno poluvrijeme bilo 2,3 puta dulje, a AUC 3,7 puta

veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana u bolesnika s umjerenom ili teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje: Raspoloživost duloksetina ispitana je kod 6 dojilja kojima je prošlo najmanje 12 tjedana od poroda. Duloksetin je pronađen u majčinom mlijeku, a vrijednosti koncentracije u majčinom mlijeku u stanju dinamičke ravnoteže iznose otprilike jednu četvrtinu vrijednosti koncentracija u plazmi. Količina duloksetina u majčinom mlijeku iznosi otprilike 7 µg/dan ako majke uzimaju dozu od 40 mg dva puta na dan. Dojenje nije utjecalo na farmakokinetiku duloksetina.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika duloksetina kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina i velikim depresivnim poremećajem nakon peroralne primjene od 20 do 120 mg jednom na dan okarakterizirana je korištenjem analiza za modeliranje populacije na osnovi podataka iz 3 ispitivanja. Koncentracije duloksetina u plazmi, u stanju dinamičke ravnoteže, predviđene modelom bile su uglavnom u okviru raspona koncentracija zabilježenog u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin se nije pokazao genotoksičnim u standardnom kompletu testova i nije se pokazao kancerogenim u štakora. Pri ispitivanju kancerogenosti u štakora uočene su multinuklearne stanice jetre, u nedostatku drugih histopatoloških promjena. Mehanizam koji je u podlozi te pojave, kao i njeno kliničko značenje, nisu poznati. U ženki miševa, koje su primale duloksetin tijekom dvije godine, uočena je povećana incidencija hepatocelularnog adenoma i karcinoma samo pri visokoj dozi (144 mg/kg/dan), no to se smatra posljedicom indukcije mikrosomalnih jetrenih enzima. Nije poznato koliko su ti podaci, dobiveni u miševa, značajni za čovjeka. U ženki štakora koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dan) prije i tijekom parenja te u ranoj trudnoći uočeno je smanjeno uzimanje hrane i smanjenje tjelesne težine, poremećaj estrus ciklusa, smanjeni indeks živookoćene mladunčadi, smanjeno preživljenje mladunčadi, te zaostajanje u rastu mladunčadi pri razini sustavne izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti u kunića uočena je povećana incidencija kardiovaskularnih i koštanih malformacija pri sustavnoj izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC). U drugom ispitivanju, u kojem je ispitivana veća doza druge soli duloksetina, nisu uočene malformacije. U ispitivanju prenatalne/postnatalne toksičnosti u štakora, duloksetin je izazvao štetne učinke na ponašanje mladunčadi pri izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

<u>*Sadržaj kapsule*</u>
hipromeloza
hipromelozaacetatsukcinat
saharoza
šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob)
talk
titanijev dioksid (E171)
hidroksipropilceluloza

<u>*Ovojnica kapsule*</u>
želatina

titanijev dioksid (E171)
indigotin (E132)
željezov oksid, žuti (E172) *(samo 60 mg kapsule)*

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE/PVC//Al blisteri.
30 mg: Pakiranja od 7, 10, 14, 28, 30, 50 (blisteri s perforiranim jediničnim dozama), 56, 60, 84, 90, 98, 112, 140 kapsula.

60 mg: Pakiranja od 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 112, 140 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stada d.o.o.
Hercegovačka 14
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Duloksetin STADA 30 mg tvrde želučanootporne kapsule: HR-H-962019790
Duloksetin STADA 60 mg tvrde želučanootporne kapsule: HR-H-658704827

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. listopada 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10/2024