

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

1. IME ZDRAVILA

Dulsevia 90 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 90 mg duloksetina (v obliki duloksetinijevega klorida).

Pomožne snovi z znanim učinkom: saharoza.

Ena 90 mg trda gastrorezistentna kapsula vsebuje do 130 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Bele do skoraj bele pelete v trdi želatinasti kapsuli velikosti 0 (povprečna dolžina: 21,7 mm). Telo kapsule je svetlo oranžne, pokrovček pa bele barve. Na telesu kapsule je vtisnjena črna oznaka 90.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih motenj.

Zdravljenje generalizirane anksiozne motnje.

Zdravilo Dulsevia 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 najvišjega odmerka 120 mg na dan. Vendar pa ni kliničnih dokazov, ki bi kazali, da lahko bolnikom, ki se na priporočeni začetni odmerek ne odzovejo, povišanja odmerka koristijo.

Terapevtski odziv običajno opazimo po 2–4 tednih zdravljenja.

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

Generalizirana anksiozna motnja

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 60 mg odmerek lahko razmislimo o zvišanju do 90 mg ali 120 mg. Zvišanje odmerka mora biti osnovano na kliničnem odgovoru in prenašanju zdravila.

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

Posebne populacije

Starejši

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

Okvarjeno delovanje jeter

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

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Pediatrična populacija

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

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

Prekinitev zdravljenja

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

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

Zdravila Dulsevia ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

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

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

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo Dulsevia 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 zdravila Dulsevia 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 drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetina ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

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

Serotoninski sindrom/nevroleptični maligni sindrom

Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko tudi pri zdravljenju z duloksetinom pojavi serotoninski sindrom ali nevroleptični maligni sindrom (NMS), potencialno življenjsko ogrožujoče stanje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotonergičnih zdravil (vključno s selektivnimi zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), tricikličnimi antidepresivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina, na primer zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ali buprenorfina, ki lahko vplivajo na serotonergične neurotransmitterske sisteme (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Če je sočasno zdravljenje z duloksetinom in drugimi serotonergičnimi/nevroleptičnimi zdravili, ki

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

lahko vplivajo na serotonergične in/ali dopaminergične nevrottransmitterske sisteme klinično upravičeno, je priporočljivo bolnika skrbno nadzirati, še posebej med uvajanjem zdravljenja in pri zviševanju odmerkov.

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

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila Dulsevia in pripravkov 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, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča.

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

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

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

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

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila Dulsevia pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 pojavnosti 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).

Krvavitev

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

Hiponatriemija

Ob dajanju duloksetina so poročali o hiponatriemiji, vključno s primeri, ko je bila serumska koncentracija natrija pod 110 mmol/l. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (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.

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se pogosto pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev 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. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih zelo redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerka duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Starejši

Podatkov o uporabi duloksetina 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 večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin uporabljamo za več indikacij z različnimi zaščitnimi imeni (zdravljenje bolečine pri

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

diabetični nevropatiji, velike depresivne motnje, generalizirane anksiozne motnje in stresne urinske inkontinence). Izogibati se moramo sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

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

Spolna disfunkcija

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

Saharozna

Zdravilo Dulsevia vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

Sočasno uporabo zdravila Dulsevia s selektivnimi reverzibilnimi MAOI, kakršen je npr. moklobemid, odsvetujemo (glejte poglavje 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilen, neselektiven MAOI in ga bolniki, zdravljeni z zdravilom Dulsevia, 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 zdravila Dulsevia ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, kot je fluvoksamin (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki delujejo na osrednje živčevje: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na osrednje živčevje, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila Dulsevia v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali (npr. 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 zdravilo Dulsevia uporabljamo sočasno s serotonergičnimi zdravili, kot so SSRI, SNRI, s tricikličnimi antidepresivi, kot je klomipramin ali amitriptilin, z MAOI, kot je moklobemid ali linezolid, s šentjanževko (*Hypericum perforatum*), triptani, buprenorfinom, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost (glejte poglavje 4.4).

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 zdravilo Dulsevia dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [TCAs - *tricyclic antidepressants*], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

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

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

Učinki drugih zdravil na duloksetin

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

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

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Dve večji opazovalni študiji ne kažeta na celokupno povečano tveganje za večje prirojene malformacije (študija iz ZDA je vključevala 2500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju, študija iz EU pa je vključevala 1500 oseb, izpostavljenih duloksetinu v prvem tromesečju). Analiza specifičnih malformacij, kot so npr. srčne malformacije, kaže nejasne rezultate.

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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

Epidemiološki podatki kažejo, da uporaba SSRI v nosečnosti, še posebej v pozni nosečnosti, lahko poveča tveganje za perzistentno pljučno hipertenzijo pri novorojenčkih (PPHN - persistent pulmonary hypertension in the newborn). Čeprav nobena študija ni preiskovala povezanost 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).

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

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

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Zdravilo Dulsevia je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje strojev, 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 slabost, glavobol, suha usta, zaspanost in omotica. Vendar pa je bila večina pogostih neželenih učinkov blagih do zmernih, običajno so se pojavili kmalu po uvedbi zdravila, večina jih je izzvenela že med nadaljevanjem zdravljenja.

b. V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

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

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--|---------|---------|-------|------------|--------------------|
| <i>Infekcijske in parazitske bolezni</i> | | | | | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--|--|--|--|------------|--------------------|
| | | laringitis | | | |
| <i>Bolezni imunskega sistema</i> | | | | | |
| | | | anafilaktična reakcija, preobčutljivost | | |
| <i>Bolezni endokrinega sistema</i> | | | | | |
| | | | hipotiroidizem | | |
| <i>Presnovne in prehranske motnje</i> | | | | | |
| | zmanjšanje apetita | hiperglikemija (o njej so poročali zlasti pri bolnikih s sladkorno boleznijo) | dehidracija, hiponatremija, sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona ⁶ | | |
| <i>Psihiatrične motnje</i> | | | | | |
| | nespečnost, agitacija, zmanjšanje libida, anksioznost, nenormalen orgazem, nenavadne sanje | razmišljanje o samomoru, ^{5,7} motnje spanja, bruksizem, dezorientacija, apatija | samomorilno obnašanje, ^{5,7} manija, halucinacije, agresija in jeza ⁴ | | |
| <i>Bolezni živčevja</i> | | | | | |
| glavobol, zaspanost | omotica, letargija, tremor, parestezija | mioklonus, akatizija, 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> | | | | | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--|---|---|--|---------------------|--|
| | tinitus ¹ | vrtočlavinica, bolečina v ušesu | | | |
| <i>Srčne bolezni</i> | | | | | |
| | palpitacije | tahikardija, supra- ventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija | | | stresna kardiomiopatija (takotsubo kardiomiopatija) |
| <i>Žilne bolezni</i> | | | | | |
| | zvišan krvni tlak, ³ rdečica | sinkopa, ² hipertenzija, ^{3,7} ortostatska hipotenzija, ² hladni periferni deli | hipertenzivna kriza ^{3,6} | | |
| <i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> | | | | | |
| | zehanje | stisnjeno grlo, epistaksa | intersticijska bolezen pljuč ¹⁰ , eozinofilna pljučnica ⁶ | | |
| <i>Bolezni prebavil</i> | | | | | |
| navzea, suha usta | zaprtje, driska, bolečina v trebuhi, bruhanje, dispepsija, napenjanje | gastrointestinalna krvavitev, ⁷ gastroenteritis, spahovanje, gastritis, disfagija | stomatitis, hematohezija, slab zadah, mikroskopski kolitis ⁹ | | |
| <i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i> | | | | | |
| | | hepatitis, ³ 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, | Stevens-Johnsonov sindrom, ⁶ angioedem ⁶ | kožni vaskulitis | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--|--|--|---|------------|--------------------|
| | | fotosenzitivnostne reakcije, povečano nagnjenje k modricam | | | |
| <i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i> | | | | | |
| | mišično-skeletna bolečina, mišični krč | napetost mišic, trzanje mišic | trizem | | |
| <i>Bolezni sečil</i> | | | | | |
| | disurija, polakiurija | zastajanje urina, odlašanje uriniranja, nokturija, poliurija, slabši curek urina | nenormalen vonj urina | | |
| <i>Motnje reprodukcije in dojk</i> | | | | | |
| | erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, zapoznela ejakulacija | ginekološka krvavitev, motnje menstruacije, spolna disfunkcija, bolečina v testisih | menopavzalni simptomi, galaktoreja, hiperprolaktinemija, poporodna krvavitev ⁶ | | |
| <i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i> | | | | | |
| | padci, ⁸ utrujenost | bolečina v prsnem košu, ⁷ neobičajno počutje, občutek mraza, žeja, mrzlica, bolehnost, občutek vročine, motnja hoje | | | |
| <i>Preiskave</i> | | | | | |
| | zmanjšanje telesne mase | povečanje telesne mase, zvišanje krvne kreatin-fosfokinaze, zvišanje krvnega | zvišanje krvnega holesterola | | |

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

| Zelo pogosti | Pogosti | Občasni | Redki | Zelo redki | Neznana pogostnost |
|--------------|---------|---------|-------|------------|--------------------|
| | | kalija | | | |

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, o katerih so poročali v obdobju trženja; teh učinkov v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih niso opazili.

⁷ Ni statistično različno od placeba.

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

⁹ Ocenjena pogostnost temelji na vseh podatkih kliničnih preskušanj.

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

c. Opis izbranih neželenih učinkov

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

Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitve 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, zdravljeni z duloksetinom, kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

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 študijah na začetku randomizirani za zdravljenje z duloksetinom, je v 10 tednih izgubilo 0,1 kg telesne mase (srednja vrednost), v primerjavi s povprečnim porastom 0,9 kg pri 353 bolnikih, ki so prejeli placebo. V štiri-

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5.400 mg odmerki duloksetina. 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 serotoninškega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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, holinergerične in adrenergerične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino 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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

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 3158 bolnikov (1285 bolniških let izpostavljenosti), ki so izpolnjevali merila DSM-IV za veliko depresivno motnjo. Učinkovitost duloksetina v priporočenem odmerku 60 mg enkrat na dan so pokazali v treh od treh randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih preskušanjih z določenim odmerkom pri odraslih bolnikih z veliko depresivno motnjo, zdravljenih ambulantno. Splošno so učinkovitost duloksetina pokazali pri dnevni odmerkih med 60 in 120 mg v skupaj petih od sedmih randomiziranih dvojno slepih s placebom kontroliranih akutnih študijah 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 relapsa so bolnike, ki so se odzvali na 12-tedensko akutno zdravljenje z znanim zdravilom, duloksetinom 60 mg enkrat na dan, naključno razporedili v skupini, kjer so nadaljnjih 6 mesecev prejeli ali duloksetin 60 mg enkrat na dan ali placebo. Zdravljenje z duloksetinom 60 mg enkrat na dan se je izkazalo za statistično značilno boljše v primerjavi s placebom ($p = 0,004$) pri merilu primarnega izida, preprečevanju relapsa depresije, kot so izmerili s časom do relapsa. Incidenca relapsa v 6-mesečnem obdobju dvojno slepega sledenja je bila 17 % ob uporabi duloksetina oziroma 29 % ob uporabi placeba.

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

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

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

Duloksetin se je izkazal za statistično značilno boljšega kot placebo, kar so izmerili z izboljšanjem skupnega števila točk po Hamiltonovi lestvici za ocenjevanje anksioznosti (HAM-A - *Hamilton Anxiety Scale*) in s skupnim rezultatom poslabšanja sposobnosti po Sheehanovi lestvici za ocenjevanje

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

nesposobnosti (*Sheehan Disability Scale*, SDS). Ob uporabi duloksetina v primerjavi s placebom so bile višje tudi stopnje odziva in remisije. Duloksetin je pokazal primerljive rezultate učinkovitosti v primerjavi z venlafaksinom glede izboljšanja skupnega števila točk po HAM-A.

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

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

Pediatrična populacija

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

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

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

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Opravili so študijo pri pediatričnih bolnikih z juvenilnim primarnim sindromom fibromialgije (JPFS – juvenile primary fibromyalgia syndrome), pri kateri se skupina, zdravljena z duloksetinom, glede primarnega opazovanega dogodka učinkovitosti ni razlikovala od skupine, ki je prejela placebo. Zato v tej populaciji pediatričnih bolnikov ni dokazov za učinkovitost. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano vzporedno študijo z duloksetinom so opravili pri 184 mladostnikih, starih od 13 do 18 let (povprečna starost 15,53 leta), z JPFS. V študiji s 13-tedenskim dvojno slepim obdobjem so bili bolniki randomizirani na vsakodnevno prejemanje duloksetina 30 mg/60 mg ali placebo. Duloksetin ni pokazal učinkovitosti pri zmanjševanju bolečine, izmerjene z merilom primarnega izida, tj. z opazovanim dogodkom povprečne ocene bolečine po vprašalniku BPI: povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS) od izhodišča povprečne ocene bolečine po vprašalniku BPI po 13 tednih je bila -0,97 v skupini, ki je prejela placebo, in -1,62 v skupini, ki je prejela duloksetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Rezultati varnosti iz te študije so bili skladni z znanim varnostnim profilom duloksetina.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže 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 mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega kliničnega pomena.

Porazdelitev: Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

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

Izločanje: Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). 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 % nižji). Upoštevaje prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

starejših se AUC poviša za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

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

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

Doječe matere: odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrte 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 dnevno je bila pri pediatričnih bolnikih z veliko depresivno motnjo, starih od 7 do 17 let, določena z uporabo analize populacijskega modeliranja na osnovi podatkov iz treh študij. Z modelom predvidene plazemske koncentracije duloksetina v stanju dinamičnega ravnovesja so bile večinoma znotraj obsega koncentracij, izmerjenih pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brestostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus 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 incidenco srčno-žilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)
hipromeloza 6 cP
saharoza
hipromelozaftalat HP-50
smukec
trietilcitrát

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črnilo (šelak, črni železov oksid (E172))

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/[HDPE/PE + DES iz CaO/HDPE] folija – Al/PE folija): 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/15/01988/019-027

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| 1.3.1 | Duloxetine |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | SI-Slovenia |

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 4. 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 7. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 9. 2024