

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onelar 30 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 30 mg duloksetina (u obliku klorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 76,5 mg saharoze i 0,0009 mg karmoizina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula, veličine "3", dužine oko 15,9 mm, s bijelim tijelom i plavom kapicom koja sadrži bjelkaste granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje velikog depresivnog poremećaja.

Liječenje boli kod dijabetičke periferne neuropatije.

Liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja.

Onelar je indiciran kod 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, a uzima se s hranom ili bez nje. U kliničkim je ispitivanjima ocijenjena sigurnost primjene doza većih od 60 mg jednom dnevno, 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 povećanja doze.

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

Nakon što se postigne trajan antidepresivni odgovor, preporučuje se nastaviti liječenje još nekoliko mjeseci kako bi se izbjegao relaps. U bolesnika koji su reagirali na duloksetin, a u anamnezi imaju ponavljajuće epizode velike depresije, može se razmotriti daljnje dugotrajno liječenje dozom od 60-120 mg/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 doza se mora povećati na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja u većine bolesnika.

U bolesnika s istodobno prisutnim velikim depresivnim poremećajem početna doza i doza održavanja je 60 mg jednom dnevno (molimo pogledajte i prethodno navedene preporuke za doziranje).

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

Nakon što se postigne stalan odgovor na liječenje, preporučuje se 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 ocijenjena 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 intraindividualnu varijabilnost (vidjeti dio 5.2). Stoga bi neki bolesnici s nedovoljnim odgovorom na dozu od 60 mg mogli imati koristi od povećanja doze.

Terapijski odgovor mora se ocijeniti nakon 2 mjeseca. U bolesnika s neodgovarajućim početnim odgovorom dodatni odgovor nakon tog vremena nije vjerojatan.

Korist liječenja se mora redovito ponovno ocjenjivati (najmanje svaka tri mjeseca) (vidjeti dio 5.1).

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Za starije osobe nije potrebno prilagođavati dozu isključivo na temelju dobi. Međutim, kao i kod svih drugih lijekova, mora se s oprezom liječiti starije osobe, osobito kada se primjenjuje duloksetin u dozi

od 120 mg 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

Onelar 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 potrebno prilagođavati dozu. Onelar se ne smije primjenjivati u bolesnika 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 mlađih od 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 liječenje lijekom Onelar prekida, 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, treba razmotriti nastavak liječenja prethodno propisanom dozom. Nakon toga liječnik može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

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

Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Onelar s neselektivnim, ireverzibilnim

inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.5).

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

Onelar se ne smije primjenjivati 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 Onelar-om 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

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

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze pri uzimanju duloksetina te se stoga duloksetin mora 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

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, kod liječenja duloksetinom može se javiti serotoninski sindrom, stanje koje može biti opasno po život, osobito pri istodobnoj primjeni drugih serotoninergičkih lijekova (uključujući selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (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).

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

Gospina trava

Pri istodobnom uzimanju Onelara 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 se mora strogo 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 Onelar također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubojstvom. Nadalje, ta stanja mogu biti prisutna istodobno s velikim depresivnim poremećajem. Kod liječenja bolesnika s drugim psihijatrijskim poremećajima

mora se stoga pridržavati istih mjera opreza kao i kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Poznato je da bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubojstvom, ili oni koji su pokazivali značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u odnosu na placebo u 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).

Mora se strogo nadzirati bolesnike, osobito one visokorizične, posebno na početku liječenja i nakon promjene doze. Bolesnike (i one koji o njima skrbe) se mora upozoriti da trebaju pripaziti na pojavu 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 suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tijekom liječenja duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja. O rizičnim čimbenicima za suicidalnost u depresiji, vidjeti gore navedeno. Liječnici moraju potaknuti 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

Onelar se ne smije primjenjivati u liječenju djece i adolescenata mlađih od 18 godina. U kliničkim su ispitivanjima suicidalno ponašanje (pokušaji samoubojstva i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) uočeni češće u djece i adolescenata liječenih antidepresivima u odnosu na one koji su dobivali placebo. Ako se liječnik, u slučaju kliničke potrebe, ipak odluči za liječenje ovim lijekom, bolesnika je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave suicidalnih simptoma (vidjeti dio 5.1). Nadalje, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (engl. selective serotonin reuptake

inhibitors, SSRIs) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs), uključujući duloksetin, bilo je izvješća o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporodajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove koji utječu na funkciju trombocita (npr. NSAIL, acetilsalicilatna kiselina (ASK)) te u bolesnika s poznatom sklonošću krvarenjima.

Hiponatrijemija

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije kod primjene Onelara, uključujući slučajeve sa serumskom koncentracijom natrija nižom od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena u starijih osoba, posebno kada je udružena s nedavnom anamnezom promjene ravnoteže tekućina ili s predisponirajućim stanjima za razvoj takvog poremećaja. Opres je nužan u bolesnika s povećanim rizikom od hiponatrijemije, poput starijih osoba, bolesnika s cirozom, dehidriranih bolesnika ili bolesnika koji se liječe diureticima.

Prekid liječenja

Simptomi ustezanja pri prekidu liječenja su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim su se ispitivanjima nuspojave nakon naglog prekida liječenja pojavile u približno 45% bolesnika liječenih Onelatom i u 23% bolesnika koji su uzimali placebo. Rizik od pojave simptoma ustezanja uočenih kod primjene SSRI-ja i SNRI-ja može ovisiti o nekoliko čimbenika, uključujući trajanje liječenja, terapijsku dozu i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. U načelu su ti simptomi blagi do umjereni, ali u nekih bolesnika mogu biti i 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 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 postupno smanjuje tijekom razdoblja od najmanje 2 tjedna, sukladno potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni duloksetina u dozi od 120 mg u starijih osoba s velikim depresivnim poremećajem i generaliziranim anksioznim poremećajem. Stoga se u liječenju starijih osoba maksimalna doza mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena duloksetina povezana je s razvojem akatizije, koju karakterizira subjektivno neugodan ili

tjeskoban nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje u prvih nekoliko tjedana lijećenja. U bolesnika koji razviju ovakve simptome povećanje doze može biti štetno.

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.

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). Mora se izbjegavati istodobna primjena više od jednog takvog lijeka.

Hepatitis/povišene vrijednosti jetrenih enzima

Kod primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući jako povišenje vrijednosti 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 se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Saharoza

Onelar sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom saharoze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Karmoizin

Onelar sadrži karmoizin koji može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoamino oksidaze (MAOI): Zbog rizika od serotoninškog sindroma duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) niti najmanje 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima MAO. S obzirom na poluvijek duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka uzimanja Onelara prije započinjanja liječenja inhibitorom MAO (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena Onelar sa selektivnim reverzibilnim inhibitorima MAO, poput moklobemida (vidjeti dio 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilan neselektivan MAO inhibitor i ne smije se davati bolesnicima koji se liječe Onelatom (vidjeti dio 4.4). *Inhibitori CYP1A2*: Budući da CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu duloksetina, istodobna primjena duloksetina s potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno će dovesti do povišenih koncentracija duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), potentan inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za približno 77% i šesterostruko povećao AUC_{0-t}. Stoga se Onelar 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 drugim lijekovima koji djeluju na SŽS nisu sustavno ocijenjeni, osim u slučajevima opisanim u ovom dijelu. Stoga se preporučuje oprez kada se Onelar primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima i tvarima koje djeluju na SŽS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

Serotonergički lijekovi: U rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom u bolesnika koji su uzimali SSRI-je/SNRI-je istodobno sa serotonergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se Onelar primjenjuje istodobno sa serotonergičkim lijekovima poput SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina i amitriptilina, inhibitora MAO poput moklobemida ili linezolda, gospine trave (*Hypericum perforatum*) ili triptana, buprenorfina, tramadola ili 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 dnevno).

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2D6: Duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada je duloksetin u dozi od 60 mg dvaput dnevno primijenjen s jednom dozom dezipramina, supstrata izoenzima CYP2D6, AUC dezipramina se utrostručio. Istodobna primjena duloksetina (40 mg dvaput dnevno) povećava AUC tolterodina (2 mg dvaput dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže za 71%, ali ne utječe na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita pa se prilagodba doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez ako se Onelar primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju prvenstveno pomoću CYP2D6 (risperidon, triciklički antidepresivi poput nortriptilina, amitriptilina i imipramina), 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 antitrombotici: Duloksetin se mora s oprezom kombinirati s oralnim antikoagulansima ili antitrombotičnim lijekovima jer je moguć povećan rizik od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkoj interakciji. Nadalje, zabilježene su povišene vrijednosti INR-a kada se duloksetin primjenjivao u bolesnika istodobno liječenih varfarinom. Međutim, istodobna primjena duloksetina s varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca, u okviru 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 receptora: Istodobna primjena duloksetina i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili duloksetina i famotidina nije značajno utjecala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2: Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da su u pušača koncentracije duloksetina u plazmi gotovo 50% niže nego u nepušača.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, duloksetin nije utjecao na plodnost u muškaraca, a učinci u žena bili su primjetni samo pri dozama koje su izazivale toksičnost za majku.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama sustavne izloženosti (AUC) duloksetinu manjima od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Dva velika opservacijska ispitivanja ne ukazuju na povećan ukupan rizik od velikih (*major*) prirodnih 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 na to da primjena selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) u trudnoći, osobito u visokom stupnju trudnoće, može povećati rizik od perzistentne plućne hipertenzije u novorođenčadi (PPHN). Iako se ni u jednom ispitivanju nije ispitala povezanost između PPHN-a i liječenja SNRI-ima, ne može se isključiti mogući rizik kod primjene duloksetina uzimajući u obzir mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

Kao i kod drugih serotoninergičkih lijekova, moguća je pojava simptoma ustezanja u novorođenčeta ako je majka uzimala duloksetin u vrijeme blizu porođaja. Simptomi ustezanja duloksetina mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozne pokrete, poteškoće s hranjenjem, respiratorni distres i napadaje. Većina slučajeva javila se pri porodu ili unutar nekoliko dana nakon rođenja.

Onelara se u trudnoći smije uzimati samo ako moguća korist liječenja opravdava mogući rizik za plod. Ženama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom liječenja zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje

Ispitivanje provedeno u 6 bolesnica s laktacijom koje nisu dojile svoju djecu pokazalo je da se duloksetin u majčino mlijeko izlučuje u vrlo maloj mjeri. Procijenjena dnevna doza u dojenčadi izražena u mg/kg iznosi približno 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost primjene duloksetina u dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena Onelara u dojlja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Uzimanje Onelara može biti povezano s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnike se mora upozoriti da u slučaju osjećaja sediranosti ili omaglice izbjegavaju moguće rizične poslove, poput upravljanja vozilom i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih Onelarom bile su mučnina,

glavobolja, suha usta, somnolencija i omaglica. Međutim, većina čestih nuspojava bila je blaga do umjerena, obično se javljala na početku liječenja te se većinom povukla čak i uz nastavak liječenja.

b. Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prikupljene iz spontanijh prijavi i u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (koja su uključivala ukupno 9454 bolesnika, 5703 liječenih duloksetinom i 3751 liječenih placebo) kod depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja i dijabetičke neuropatske boli.

Tablica 1: Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>				
		Laringitis		
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>				
			Anafilaktička reakcija Poremećaji preosjetljivosti	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			Hipotireoza	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	Smanjen apetit	Hiperglikemija (prijavljena posebno u bolesnika sa šećernom bolešću)	Dehidracija Hiponatrijemija SIADH ⁶	
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>				

	Nesanica Agitacija Smanjen libido Anksioznost Abnormalni orgazam Abnormalni snovi	Suicidalne ideje ^{5,7} Poremećaj spavanja Bruksizam Dezorijentacija Apatija	Suicidalno ponašanje ^{5,7} Manija Halucinacije Agresija i bijes ⁴	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
Glavobolja Somnolencija	Omaglica Letargija Tremor Parestezije	Mioklonus Akatizija ⁷ Nervoza Smetnje pozornosti Disgeuzija Diskinezija Sindrom nemirnih nogu Loša kvaliteta sna	Serotoninski sindrom ⁶ Konvulzije ¹ Psihomotorni nemir ⁶ Ekstra-piramidalni simptomi ⁶	
<i>Poremećaji oka</i>				
	Zamućen vid	Midrijaza Poremećaj vida	Glaukom	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
	Tinitus ¹	Vrtoglavica Bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>				
	Palpitacije	Tahikardija Supra-ventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atriya		
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
	Hipertenzija ³ Crvenilo uz osjećaj vrućine	Sinkopa ² Povišeni krvni tlak ^{3,7} Ortostatska hipotenzija ² Periferna hladnoća	Hipertenzivna kriza ^{3,6}	

<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>				
	Zijevanje	Stezanje u grlu Epistaksa	Intersticijska bolest pluća ⁹ Eozinofilna pneumonija ⁶	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
Mučnina Suha usta	Zatvor Proljev Bol u abdomenu Povraćanje Dispepsija Flatulencija	Gastrointestinalno krvarenje ⁷ Gastroenteritis Podrigivanje Gastritis Disfagija	Stomatitis Haematohezija Zadah iz usta Mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
		Hepatitis ³ Povišeni jetreni enzimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) Akutno oštećenje jetre	Zatajenje jetre ⁶ Žutica ⁶	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	Pojačano znojenje Osip	Noćno znojenje Urtikarija Kontaktni dermatitis Hladan znoj Reakcije fotoosjetljivosti Povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnson sindrom ⁶ Angioneurotski edem ⁶	Kutani vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				

	Mišićno-koštana bol Spazam mišića	Stezanje mišića Trzanje mišića	Trizmus	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
	Dizurija Polakizurija	Retencija mokraće Otežan početak mokrenja Poliurija Smanjen protok mokraće Nokturija	Abnormalni miris mokraće	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
	Eretilna disfunkcija Poremećaj ejakulacije Odgodena ejakulacija	Ginekološko krvarenje Menstrualni poremećaj Seksualna disfunkcija Bol u testisima	Simptomi menopauze Galaktoreja Hiperprolaktinemija Poslijeporodajno krvarenje ⁶	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	Padovi ⁸ Umor	Bol u prsima ⁷ Neuobičajeno osjećanje Osjećaj hladnoće Žeđ Zimica Malaksalost Osjećaj vrućine Smetnje hoda		
<i>Pretrage</i>				

	Smanjenje tjelesne težine	Povećanje tjelesne težine Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi Povišene vrijednosti kalija u krvi	Povišen kolesterol u krvi	
--	---------------------------	--	------------------------------	--

¹ Slučajevi konvulzija i slučajevi tinitusa također su prijavljeni i 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 u ranoj fazi liječenja ili nakon prekida liječenja.

⁵ Slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tijekom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

⁶ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom postmarketinškog praćenja, nisu uočene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Ne razlikuje se statistički značajno od placeba.

⁸ Padovi su bili češći u starijih osoba (≥ 65 godina starosti)

⁹ Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja.

c. Opis odabranih nuspojava

Prekid uzimanja duloksetina (osobito kada se liječenje naglo prekida) često dovodi do pojave simptoma ustezanja. Najčešće prijavljene reakcije su omaglica, senzorni poremećaji (uključujući paresteziju ili osjete nalik elektrošoku, osobito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), umor, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mialgija, razdražljivost, proljev, hiperhidroza i vrtoglavica.

U načelu su kod primjene SSRI-ja i SNRI-ja ovi događaji blagi do umjereni i samoograničavajući, no u nekih bolesnika mogu biti teški i/ili dugotrajni. Stoga se savjetuje postupan 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 bolom kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja koncentracije glukoze u krvi natašte u bolesnika koji su uzimali duloksetin. HbA1c bio je stabilan i u bolesnika liječenih duloksetinom i u onih koji su uzimali placebo. U produžetku tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 tjedna, HbA1c se povećao i u skupini liječenoj duloksetinom i u skupini bolesnika na standardnom

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

Vrijednost QT-intervalu korigiranog za srčanu frekvenciju u bolesnika liječenih duloksetinom nije se razlikovala od one viđene u bolesnika koji su primali placebo. Nije bilo klinički značajnih razlika u izmjerenim vrijednostima QT, PR, QRS ni QTcB između bolesnika liječenih duloksetinom 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 početni percentil tjelesne težine koji se očekivao na temelju populacijskih podataka prikupljenih 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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja duloksetinom, u dozama od 5400 mg, samim ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod kombiniranog predoziranja, ali i kod primjene samog duloksetina u dozi od približno 1000 mg. Znakovi i simptomi

predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoniniski sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Nije poznat specifični antidot za duloksetin, ali u slučaju pojave serotoniniskog sindroma može se razmotriti specifično liječenje (primjerice ciproheptadinom i/ili regulacijom temperature). Mora se osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje odgovarajućih simptomatskih i suportivnih mjera. Ispiranje želuca može biti indicirano ako se može provesti ubrzo nakon uzimanja lijeka ili u simptomatskih bolesnika. Aktivni ugljen može pridonijeti ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom vjerojatno ne bi koristile.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: 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 pokazuje 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 umanjio bolno ponašanje u modelu dugotrajne boli. Smatra se da je inhibitorno djelovanje duloksetina na bol rezultat potenciranja descendnih puteva koji inhibiraju bol u središnjem živčanom sustavu.

Klinička djelotvornost i sigurnost

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

Duloksetin se pokazao statistički superiorniji u usporedbi s placeboom na temelju ukupnog broja bodova prikupljenih Hamiltonovom ljestvicom za ocjenu depresije (engl. Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) zasnovanom na 17 pokazatelja (uključujući emocionalne i somatske simptome depresije). Stope odgovora na liječenje i remisije bile su također statistički značajno veće pri uzimanju duloksetina nego pri uzimanju placeba. Samo je malen udio bolesnika uključenih u pivotalna klinička ispitivanja imao tešku depresiju (HAM-D na početku liječenja > 25).

U ispitivanju prevencije relapsa, bolesnici koji su reagirali na otvoreno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno u trajanju od 12 tjedana randomizirani su ili u skupinu koja je sljedećih 6 mjeseci uzimala duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno ili u skupinu koja je uzimala placebo. Duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno bila je statistički značajno superioran u usporedbi s placeboom ($p=0,004$) s obzirom na primarnu mjeru ishoda -prevenciju relapsa depresije, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom 6-mjesečnog razdoblja dvostruko slijepog praćenja iznosila je 17% u bolesnika koji su uzimali duloksetin i 29% u onih koji su uzimali placebo.

Tijekom 52 tjedna placeboom kontroliranog dvostruko slijepog ispitivanja, bolesnici s opetovanim velikim depresivnim poremećajem 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 prethodno ostvarili odgovor na duloksetin tijekom otvorenog liječenja duloksetinom (28 do 34 tjedna) i to pri dnevnim dozama od 60 do 120 mg. Tijekom 52 tjedna placeboom kontrolirane dvostruko slijepo faze liječenja u 14,4% bolesnika liječenih duloksetinom te u 33,1% bolesnika koji su primali placebo došlo je do povratka simptoma depresije ($p<0,001$).

Učinak duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno u 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 liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su uzimali placebo. Podnošljivost duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno u starijih bolesnika bila je usporediva s onom koja je uočena u 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 superiorniji u odnosu na placebo u pet od pet provedenih ispitivanja, od kojih su četiri bila randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana kratkoročna ispitivanja, a jedno ispitivanje prevencije relapsa u odraslih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo, mjereno

ukupnim poboljšanjem na Hamiltonovoj ljestvici anksioznosti (HAM-A) i ukupnim funkcijskim oštećenjem prema Sheenanovoj 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 djelotvornosti duloksetina bili su usporedivi s rezultatima venlafaksina u smislu poboljšanja ukupnog rezultata na HAM-A ljestvici.

U ispitivanju prevencije relapsa bolesnici koji su reagirali na otvoreno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno u trajanju od 6 mjeseci randomizirani su ili u skupinu koja je sljedećih 6 mjeseci uzimala duloksetin ili u skupinu koja je uzimala placebo. Duloksetin u dozi od 60 do 120 mg jednom dnevno je bio statistički značajno superiorniji u odnosu na placebo ($p < 0,001$) u prevenciji relapsa, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tijekom 6-mjesečnog razdoblja dvostruko slijepog praćenja iznosila je 14% u bolesnika koji su uzimali duloksetin i 42% u onih koji su uzimali placebo.

Djelotvornost duloksetina u dozi od 30-120 mg (fleksibilno doziranje) jednom dnevno u starijih bolesnika (> 65 godina) s generaliziranim anksioznim poremećajem ocijenjena je u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajno poboljšanje ukupnog broja bodova na HAM-A ljestvici u bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su uzimali placebo. Djelotvornost i sigurnost duloksetin u dozi od 30-120 mg jednom dnevno u starijih bolesnika s generaliziranim anksioznim poremećajem bile su slične onima primijećenima u ispitivanjima mlađih odraslih bolesnika. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) su ograničeni i stoga se preporučuje oprez kod primjene te doze u populaciji starijih bolesnika.

Bol kod dijabetičke periferne neuropatije: Djelotvornost duloksetina u liječenju boli kod dijabetičke neuropatije utvrđena je u dva randomizirana, 12-tjedna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja fiksnih doza u odraslih (u dobi od 22 do 88 godina) koji su imali bolnu dijabetičku neuropatiju najmanje 6 mjeseci. Bolesnici koji su zadovoljavali dijagnostičke kriterije za veliki depresivni poremećaj nisu bili uključeni u ova ispitivanja. Primarna mjera ishoda bila je tjedna srednja vrijednost 24-satnog prosjeka boli, koje su bolesnici svakodnevno bilježili u dnevnik prema Likertovoj ljestvici s 11 bodova.

U oba je ispitivanja duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno i 60 mg dva puta dnevno značajno umanjila bol u usporedbi s placebom. U nekih je bolesnika učinak bio vidljiv 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 približno 65% bolesnika liječenih duloksetinom, naspram 40% bolesnika koji su uzimali placebo. Smanjenje boli od najmanje 50% zabilježeno je u 50% bolesnika liječenih duloksetinom i 26% bolesnika koji su primali placebo.

Stope kliničkog odgovora (smanjenje boli za 50% ili više) analizirane su ovisno o tome je li se u bolesnika tijekom liječenja javila somnolencija. Među bolesnicima koji nisu osjetili somnolenciju klinički odgovor je uočen u 47% bolesnika koji su primali duloksetin te 27% bolesnika koji su primali placebo. Stope kliničkog odgovora među bolesnicima u kojih se javila somnolencija iznosile su 60% za one koji su uzimali duloksetin i 30% za one koji su uzimali placebo. U bolesnika u kojih se bol nije smanjila za 30% unutar 60 dana liječenja nije bilo vjerojatno da će se to ostvariti daljnjim liječenjem.

U otvorenom dugotrajnom nekontroliranom ispitivanju smanjenje boli u bolesnika koji su reagirali na 8-tjedno akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno održalo se tijekom sljedećih 6 mjeseci, mjereno promjenom 24-satnih podataka o prosječnoj boli u kratkom upitniku o boli (eng. Brief Pain Inventory, BPI).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin nije ispitivan u bolesnika mlađih od 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 placeboom 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 nuspojava 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 placeboa na duloksetin se suicidalno ponašanje pojavilo tijekom liječenja duloksetinom.

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placeboom 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 placeboom, 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 placebo 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 nuspojava. U dva bolesnika koja su nakon akutne faze prešla s placebo 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, placebo kontrolirano ispitivanje duloksetina s paralelnim skupinama provedeno je u 184 adolescenata 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 placebo. 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 je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja duloksetina u svim podskupinama 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%), dijelom zbog spola, dobi, pušenja i statusa metabolizma posredovanog pomoću CYP2D6.

Apsorpcija: Duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se C_{max} postiže 6 sati nakon uzimanja doze. Apsolutna bioraspoloživost duloksetina nakon peroralne primjene iznosi od 32% do 80% (srednja vrijednost 50%). Hrana produljuje vrijeme do postizanja vršne koncentracije sa 6 na 10 sati te donekle smanjuje opseg apsorpcije (za oko 11%). Navedene promjene nemaju kliničkog značaja.

Distribucija: Približno 96% duloksetina veže se za ljudske proteine plazme. Duloksetin se veže i za albumin i za alfa-1-kiseli glikoprotein. Oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije ne utječe na vezanje za proteine.

Biotransformacija: Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraću. 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 neaktivnima. Farmakokinetika duloksetina u bolesnika koji su spori metabolizatori na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Malobrojni podaci ukazuju na to 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 12 sati). Klirens duloksetina iz plazme nakon intravenski primijenjene doze kreće se u rasponu od 22 l/h do 46 l/h (srednja vrijednost 36 l/h). Prividni klirens duloksetina iz plazme nakon peroralno primijenjene doze kreće se u rasponu od 33 do 261 l/h (srednja vrijednost 101 l/h).

Posebne populacije bolesnika

Spol: Uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme u žena je približno 50% manji). S obzirom na preklapanje raspona vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici između spolova ne opravdavaju preporuku za primjenu niže doze u bolesnika.

Dob: Uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnika (≥ 65 godina) (u starijih je osoba AUC oko 25% veći, a poluvijek oko 25% dulji), premda veličina ovih razlika nije dovoljna da bi se opravdalo prilagođavanje doze. Općenito se u liječenju starijih osoba nalaže oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije: Bolesnici u završnom stadiju bubrežne bolesti, koji su na dijalizi, imali su dvostruko više vrijednosti C_{max} i AUC-a duloksetina nego zdravi ispitanici. Podaci o farmakokinetici duloksetina u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: Umjereno teška bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, u bolesnika s umjereno teškom bolešću jetre je prividni klirens duloksetina iz plazme bio je 79% manji, prividan poluvijek 2,3 puta dulji, a AUC 3,7 puta veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana u bolesnika s blagom ni u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

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

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika duloksetina nakon peroralne primjene doze od 20-120 mg jedanput na dan u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s velikim depresivnim poremećajem okarakterizirana je uz pomoć analiza populacijskih modela na temelju podataka iz 3 ispitivanja. Modelom predviđene koncentracije duloksetina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika uglavnom su bile unutar raspona koncentracija primijećenih u odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin se nije pokazao genotoksičnim u standardnom kompletu testova niti kancerogenim u štakora. Pri ispitivanju kancerogenosti u štakora uočene su multinuklearne stanice u jetri, ali ne i druge histopatološke promjene. Mehanizam u podlozi te pojave kao ni njezin klinički značaj nisu poznati. U ženki miševa koje su primale duloksetin tijekom 2 godine uočena je povećana incidencija hepatocelularnih adenoma i karcinoma, ali samo kod visokih doza (144 mg/kg/dan); no to se smatra posljedicom indukcije mikrosomalnih jetrenih enzima. Nije poznato koliko su ti podaci dobiveni u miševa značajni za ljude. U ženki štakora koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dan) prije i tijekom parenja te u ranoj fazi graviditeta uočen je smanjen unos hrane i smanjenje tjelesne težine, prekid estrusnog ciklusa, smanjen indeks živookočene 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 se ispitivala veća doza druge soli duloksetina nisu uočene malformacije. U ispitivanjima 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 mladim štakora bio je sličan onome u odraslim štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra granule:

šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob)

Ovojnica granule:

hipromeloza 2910/5mPa·s,

krospovidon tip A,

saharoza,

hipromelozaacetatsukcinat,

trietilcitrat (E1505),

talk,

makrogol 8000,

titanijev dioksid (E171).

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171),

želatina,

patent plava V (E131),

natrij laurilsulfat,

karmoizin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

PVC/PE/PVDC-Alu prozirni blisteri: 24 mjeseca.

PA/Al/PVC-Alu blisteri: 24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati ispod 30°C u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVDC-Alu prozirni blisteri ili PA/Al/PVC-Alu blisteri.

Veličine pakiranja: blisteri x 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 i 500.

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

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cipar

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

HR-H-879151074

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.03.2016./07.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.05.2021.