

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Onelar 40 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 40 mg duloksetina (u obliku klorida).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna kapsula sadrži 102 mg saharoze i 0,0277 mg karmoizina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Tvrda želatinska kapsula, dužine oko 18 mm, veličine "2" s plavim tijelom i tamnoplavom kapicom koja sadrži bjelkaste granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Onelar je indiciran u žena za liječenje umjerene do teške stresne urinarne inkontinencije (SUI).

Onelar je indiciran za odrasle.

Za dodatne informacije vidjeti dio 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza Onelara je 40 mg dvaput dnevno, neovisno o obrocima. Nakon 2-4 tjedna liječenja mora se provesti ponovna procjena bolesnica kako bi se ocijenila korist i podnošljivost terapije. Nekim bi bolesnicama moglo koristiti ako se liječenje započne dozom od 20 mg dvaput na dan tijekom dva tjedna prije povećanja doze na preporučenu dozu od 40 mg dvaput dnevno. Postupno povećavanje doze može smanjiti, premda ne i eliminirati rizik od mučnine i omaglice.

Dostupna je i kapsula od 20 mg. Međutim, postoje ograničeni podaci koji podupiru djelotvornost Onelara u dozi od 20 mg dvaput dnevno.

U placebo kontroliranim ispitivanjima djelotvornost Onelara nije ocijenjena za razdoblje dulje od 3 mjeseca. Korist liječenja treba iznova procjenjivati u redovitim intervalima.

Kombiniranje Onelara i programa vježbi za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice moglo bi biti

učinkovitije nego svako od tih dvaju liječenja zasebno. Preporučuje se razmotriti istodobno uvođenje programa jačanja mišića donjeg dijela zdjelice.

Specijalne skupine bolesnica

Oštećenje jetrene funkcije

Onelar se ne smije primjenjivati u žena s bolešću jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnica s blagom ili umjerenom disfunkcijom bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min) nije potrebna prilagodba doze. Onelar se ne smije primjenjivati u bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost duloksetina za liječenje stresne urinarne inkontinencije nisu ispitane. Nema podataka o primjeni u djece.

Starije osobe

Nužan je oprez u liječenju starijih osoba.

Prekid liječenja

Nagli prekid mora se izbjegavati. Kada se liječenje Onelarom prekida, doza se mora smanjivati postupno tijekom razdoblja od najmanje jednog do dva tjedna kako bi se smanjio rizik reakcija prekida liječenja (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 postupnijom brzinom.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolest jetre čija je posljedica oštećenje jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).
- Onelar se ne smije primjenjivati u kombinaciji s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminoooksidaze - MAOI (vidjeti dio 4.5).

- Onelar se ne smije primjenjivati u kombinaciji s inhibitorima CYP1A2, poput fluvoksamina, ciprofloksacina ili enoksacina jer ta kombinacija rezultira povišenim koncentracijama duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5).
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).
- Kontraindicirano je započeti liječenje Onelarom u bolesnica s nekontroliranom hipertenzijom koje bolesnice 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 primjenjivati kod bolesnica s manijom u anamnezi ili s dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili napadaja.

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.

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze povezani s duloksetinom te se stoga duloksetin mora s oprezom propisivati bolesnicama s povišenim intraokularnim tlakom i onima s rizikom od akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni tlak i srčana frekvencija

U nekih je bolesnica duloksetin povezan s povišenjem krvnog tlaka i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti zbog noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito u bolesnica s već postojećom hipertenzijom. Stoga se u bolesnica s poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog tlaka, osobito tijekom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnica čije stanja mogu biti kompromitirana ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog tlaka. Opres je također nužan i kada se duloksetin primjenjuje s lijekovima koji mogu poremetiti njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5). U bolesnica koje imaju stalno povišeni krvni tlak za vrijeme uzimanja duloksetina mora se razmotriti ili smanjenje doze ili postupan prekid uzimanja lijeka (vidjeti dio 4.8). Ne smije se započeti liječenje duloksetinom u bolesnica s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnica s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) koje su na hemodijalizi koncentracije duloksetina u plazmi su povećane. Za bolesnice s teškim oštećenjem bubrežne funkcije vidjeti dio 4.3. Vidjeti dio 4.2 za informacije o bolesnicama s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Krvarenje

Kod primjene selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) i inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI), uključujući duloksetin, bilo je izvješća o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od poslijeporođajnog krvarenja (vidjeti dio 4.6). Savjetuje se oprez u bolesnica koje uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove za koje se zna da utječu na funkciju trombocita (npr. NSAIL ili acetilsalicilatna kiselina (ASK)) te u bolesnica s poznatom sklonošću krvarenjima.

Prekid liječenja

Simptomi koji se javljaju pri prekidu liječenja su česti, naročito ako se liječenje prekine naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkom ispitivanju štetni događaji primijećeni nakon naglog prekida liječenja pojavili su se u približno 44% bolesnica liječenih Onelarom i u 24% bolesnica koje su uzimale placebo.

Rizik od pojave simptoma koji se javljaju pri prekidu liječenja viđenih kod primjene SSRI-a i SNRI-ja

može ovisiti o nekoliko faktora, uključujući trajanje i dozu terapije i brzinu smanjivanja doze. Najčešće prijavljene nuspojave navedene su u dijelu 4.8. Općenito su ti simptomi blagi do umjereni, međutim u nekih bolesnica mogu biti teški po intenzitetu. Obično se javljaju unutar prvih nekoliko dana nakon prekida liječenja, ali je bilo i vrlo rijetkih prijava takvih simptoma u bolesnica koje su nehotečno propustile dozu. 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 ne manje od 2 tjedna, sukladno potrebama bolesnica (vidjeti dio 4.2).

Hiponatrijemija

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije kod primjene Onelara, uključujući slučajeve sa serumskim natrijem nižim od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH; engl. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion). 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. Oprez je nužan u bolesnica s povećanim rizikom od hiponatrijemije, poput starijih osoba, bolesnica s cirozom, dehidriranih bolesnica ili bolesnica koje se liječe diureticima.

Depresija, suicidalne misli i ponašanje

Iako Onelar nije indiciran za liječenje depresije, njegov djelatni sastojak (duloksetin) također se koristi kao antidepresivni lijek. Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (dogadaja povezanih 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, bolesnice se mora pomno pratiti sve dok ne nastupi poboljšanje. Opće je kliničko iskustvo da se rizik od samoubojstva može povećati u ranim fazama oporavka. Poznato je da bolesnice koje u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubojstvom, ili one koje su pokazivale značajan stupanj suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo pratiti tijekom liječenja. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova u liječenju psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod primjene antidepresiva u usporedbi s placebom u bolesnica mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tijekom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8). Liječnici moraju potaknuti bolesnice da im prijave bilo kakve uznemirujuće misli ili osjećaje te simptome depresije u bilo koje vrijeme. Ako se tijekom terapije Onelarom u bolesnice razviju agitacija ili simptomi depresije, treba zatražiti savjet liječnika specijalista jer je depresija ozbiljno medicinsko stanje. Ako se donese odluka o uvođenju antidepresivne farmakološke terapije, preporučuje se postupan prekid liječenja Onelarom (vidjeti dio

4.2).

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 suicida i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (prvenstveno agresija, protivljenje i bijes) uočeni češće u djece i adolescenata liječenih antidepresivima u usporedbi s onima koji su dobivali placebo. Ako se, na temelju kliničke potrebe, ipak donese odluka o liječenju, bolesnicu treba pažljivo pratiti kako bi se uočila moguća pojava suicidalnih simptoma. Osim toga, nedostaju podaci o dugoročnoj sigurnosti kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja te kognitivnog i bihevioralnog razvoja.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima u 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 od takvih lijekova.

Hepatitis/povišeni jetreni enzimi

Kod primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući velika povišenja jetrenih enzima (> 10 puta iznad gornje granice normale), hepatitis i žutica (vidjeti dio 4.8). Većina njih se pojavila tijekom prvih mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnica koje se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Akatizija/psihomotorni nemir

Primjena duloksetina povezana je s razvojem akatizije koju karakterizira subjektivno neugodan ili uznemirujući nemir i potreba za kretanjem, često praćena nesposobnošću mirnog sjedenja ili stajanja. To se najčešće pojavljuje unutar prvih nekoliko tjedana liječenja. U bolesnica koje 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.

Saharoza

Onelar sadrži saharozu. Bolesnice s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja fruktoze,

malapsorpcijom glukoze-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 monoaminooksidaze (MAOI):

zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije primjenjivati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) ili unutar najmanje 14 dana nakon prekida liječenja nekim od MAOI. S obzirom na poluvijek duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka primjene Onelara prije početka liječenja MAOI-ma (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istodobna primjena Onelara 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 Onelarom (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2:

budući da je CYP1A2 uključen u metabolizam duloksetina, istodobna primjena Onelara s potentnim inhibitorima CYP1A2 vjerojatno će rezultirati povišenim koncentracijama duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), potentni inhibitor CYP1A2, smanjio je prividni klirens duloksetina iz plazme za oko 77% i 6 puta povećao AUC_{0-t}. Stoga se Onelar ne smije primjenjivati u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (SŽS):

savjetuje se oprez kada se Onelar primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima ili tvarima koje djeluju na SŽS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

Serotoninergički lijekovi: u rijetkim je slučajevima prijavljen serotoninski sindrom u bolesnica koje su uzimale SSRI-je/SNRI-je istodobno sa serotoninergičkim lijekovima. Preporučuje se oprez ako se Onelar primjenjuje istodobno sa serotoninergičkim lijekovima poput SSRI-ja, SNRI-ja, tricikličkih antidepresiva poput klomipramina ili amitriptilina, inhibitora MAO poput moklobemida ili linezolida, 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 jednokratnom dozom dezipramina, supstratom CYP2D6, AUC dezipramina se povećao 3 puta. 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 [TCA] 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.

Antikoagulantni i antitrombocitni lijekovi:

potreban je oprez kada se duloksetin kombinira s peroralnim antikoagulantnim ili antitrombocitnim lijekovima zbog mogućeg povećanog rizika od krvarenja koji se pripisuje farmakodinamičkoj interakciji. Nadalje, prijavljena su povišenja vrijednosti INR-a kada se duloksetin primjenjivao istodobno u bolesnicima liječenih varfarinom. Međutim, istodobna primjena duloksetina s varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih dobrovoljaca, kao dio kliničkog farmakološkog ispitivanja, nije rezultirala klinički značajnom promjenom INR-a u odnosu na početne vrijednosti, kao ni farmakokinetike R- ili S- varfarina.

Učinci drugih lijekova na duloksetin

Antacidi i antagonisti H₂ receptora: istodobna primjena Onelara i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili famotidina nije značajno utjecala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2

Populacijske farmakokinetičke analize ispitivanja pokazale su da su u pušača koncentracije duloksetina u plazmi gotovo 50% niže u usporedbi s nepušačima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama, duloksetin ne utječe na plodnost u muškaraca, a učinci u žena bili su primjetni samo pri dozama koje su izazvale toksičnost za majku.

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost pri razinama sistemske 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*) prirođenih malformacija (jedno ispitivanje provedeno u SAD-u koje je obuhvatilo 2500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće i jedno ispitivanje provedeno u EU-u koje je obuhvatilo 1500 novorođenčadi izložene duloksetinu tijekom prvog tromjesečja trudnoće). Analiza specifičnih malformacija, kao što su srčane malformacije, dala je nejasne rezultate.

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

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

Epidemiološki podaci pokazali su da primjena SSRI-a 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 SRNI-ma, ne može se isključiti mogući rizik kod primjene duloksetina uzimajući u obzir povezani mehanizam djelovanja (inhibicija ponovne pohrane serotonina).

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

Onelar se u trudnoći smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

Ženama treba savjetovati da obavijeste svog liječnika ako tijekom terapije zatrudne ili namjeravaju zatrudnjeti.

Dojenje

Na temelju ispitivanja provedenom na 6 bolesnica u laktaciji koje nisu dojile svoju djecu pokazalo se da se duloksetin u majčino mlijeko izlučuje u vrlo maloj mjeri. Procijenjena dnevna doza u dojenčadi izražena u mg/kg je približno 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost duloksetina u dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena Onelara u dojilja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Onelar može biti povezan s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnice se mora upozoriti da u slučaju osjećaja sedacije ili omaglice izbjegavaju moguće opasne poslove, poput upravljanja vozilima i rukovanja strojevima.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnica liječenih duloksetinom u sklopu kliničkih ispitivanja stresne urinarne inkontinencije (SUI) i drugih poremećaja donjih mokraćnih putova bile su mučnina, suha usta, umor i konstipacija. Analiza podataka iz četiri 12-tjedna placebo kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnica sa stresnom urinarnom inkontinencijom, uključujući 958 bolesnica liječenih duloksetinom i 955 bolesnica koje su uzimale placebo, pokazala je da se prijavljene nuspojave obično javljaju u prvom tjednu liječenja. Međutim, većina najčešćih nuspojava bila je blaga do umjerena, a povukla se unutar 30 dana od pojave (npr. mučnina).

b. Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave opažene iz spontanijh prijava i u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima (koja su uključivala ukupno 8241 bolesnika, 4504 liječenih duloksetinom i 3737 liječenih placebo) kod SUI drugih poremećaja donjih mokraćnih putova.

Tablica 1: Nuspojave

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), 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>				
		Poremećaji preosjetljivosti	Anafilaktička reakcija	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
		Hipotireoza		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	Smanjen apetit	Dehidracija	Hiperglikemija (prijavljena posebno u bolesnika sa šećernom bolešću) Hiponatrijemija SIADH ⁶	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
	Nesanica Agitacija Smanjen libido Anksioznost Poremećaj spavanja	Bruksizam Dezorijentacija Apatija Abnormalni orgazam Abnormalni snovi	Suicidalno ponašanje ^{5,6} Suicidalne ideje ^{5,7} Manija ⁶ Halucinacije Agresija i bijes ^{4,6}	
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>				
	Glavobolja Omaglica Letargija Somnolencija Tremor Parestezije	Nervoza Smetnje pozornosti Disgeuzija Loša kvaliteta sna	Serotoninski sindrom ⁶ Konvulzije ^{1,6} Mioklonus Akatizija ⁶ Psihomotorni nemir ⁶ Ekstra-piramidalni simptomi ⁶ Diskinezija Sindrom nemirnih nogu	
<i>Poremećaji oka</i>				

	Zamućen vid	Midrijaza Poremećaj vida Suho oko	Glaukom	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
	Vrtoglavica	Tinitus ¹ Bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>				
		Palpitacije Tahikardija	Supra-ventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrijska ⁶	
<i>Krvožilni poremećaji</i>				
	Hipertenzija ^{3,7} Crvenilo uz osjećaj vrućine	Sinkopa ² Povišeni krvni tlak ³	Hipertenzivna kriza ^{3,6} Ortostatska hipotenzija ² Periferna hladnoća	
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</i>				
		Zijevanje	Stezanje u grlu Epistaksa Intersticijska bolest pluća ⁹ Eozinofilna pneumonija ⁶	
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>				
Mučnina Suha usta Zatvor	Proljevanje Bol u abdomenu Povraćanje Dispepsija	Gastrointestinalno krvarenje ⁷ Gastroenteritis Stomatitis podrigivanje Gastritis Disfagija Flatulencija Zadah iz usta	Haematohezijska 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 Povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnson sindrom ⁶ Angioneurotski edem ⁶ Reakcije fotoosjetljivosti	Kutani vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>				
		Mišićno-koštana bol Stezanje mišića Spazam mišića Trizmus	Trzanje mišića	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>				
		Otežan početak mokrenja Dizurija Noćurija Polakizurija Abnormalni miris mokraće	Retencija mokraće ⁶ Poliurija Smanjen protok mokraće	
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				
		Ginekološko krvarenje Simptomi menopauze	Menstrualni poremećaj Galaktoreja Hiperprolaktinemija Poslijeporodajno krvarenje ⁶	
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				

Umor	Astenija Zimica	Bol u prsima ⁷ Padovi ⁸ Neuobičajeno osjećanje Osjećaj hladnoće Žeđ Malaksalost Osjećaj vrućine	Smetnje hoda	
<i>Pretrage</i>				
		Smanjenje tjelesne težine Povećanje tjelesne težine Povišen kolesterol u krvi Povišena kreatinin fosfokinaza u krvi	Povišene vrijednosti kalija 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 primjene duloksetina (osobito nagli prekid) često dovodi do pojave simptoma prekida primjene lijeka. 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 i SNRI ovi događaji blagi do umjereni i samoograničavajući, no u

nekim bolesnicima mogu biti teški i/ili produljeni. Stoga se savjetuje postupan prekid liječenja smanjivanjem doze kada liječenje duloksetinom više nije potrebno (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

QT-interval korigiran za srčanu frekvenciju u bolesnicima liječenih duloksetinom nije se razlikovao od onog viđenog u bolesnicima koje su primale placebo. Nisu bile opažene klinički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima QT, PR, QRS ili QTcB između bolesnicima liječenih duloksetinom i bolesnicima koje su uzimale placebo.

U 12-tjednoj akutnoj fazi triju kliničkih ispitivanja duloksetina u bolesnicima s boli kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja glukoze u krvi natašte u bolesnicima liječenih duloksetinom. HbA1c bio je stabilan i u bolesnicima liječenih duloksetinom i u bolesnicima koje su uzimale placebo. U produženoj fazi tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 tjedna, HbA1c se povećao i u skupini liječenoj duloksetinom i u skupinama bolesnicima na standardnom liječenju, ali je srednja vrijednost bila za 0,3% veća u skupini liječenoj duloksetinom. Glukoza u krvi natašte i ukupni kolesterol bili su malo povećani u bolesnicima liječenih duloksetinom, dok su laboratorijske pretrage pokazale malo sniženje tih parametara u skupini bolesnicima na standardnom liječenju.

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 samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima, s dozama duloksetina od 5400 mg. Dogodilo se nekoliko smrtnih slučajeva, prvenstveno kod miješanog predoziranja, ali i sa samim duloksetinom u dozi od približno 1000 mg. Znakovi i simptomi predoziranja (samim duloksetinom ili u kombinaciji s drugim lijekovima) uključivali su somnolenciju, komu, serotoninški sindrom, napadaje, povraćanje i tahikardiju.

Nije poznat specifični antidot za duloksetin, ali u slučaju pojave serotoninškog sindroma može se razmotriti specifično liječenje (primjerice s ciproheptadinom i/ili kontrolom temperature). Mora se osigurati prohodnost dišnih putova. Preporučuje se praćenje rada srca i vitalnih znakova, uz provođenje odgovarajućih simptomatskih i potpornih mjera. ispiranje želuca može biti indicirano ako se provede ubrzo nakon uzimanja lijeka ili u simptomatskih bolesnicima. Aktivni ugljen može biti od pomoći u ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije te forsirana diureza,

hemoperfuzija i izmjena perfuzijom (peritonealna dijaliza) vjerojatno ne bi bile korisne.

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, bez značajnog afiniteta za histaminske, dopaminske, kolinergičke i adrenergičke receptore.

Farmakodinamički učinci

U istraživanjima na životinjama povišene razine 5-HT i NE u sakralnom dijelu kralježnične moždine dovele su do povećanog tonusa uretre pojačanom stimulacijom stidnog živca na poprečnoprugasti mišićni sfinkter uretre samo tijekom razdoblja pohrane u ciklusu mokrenja. Vjeruje se da sličan mehanizam u žena rezultira snažnijim zatvaranjem uretre tijekom pohrane mokraće, uz fizički stres, što bi moglo objasniti djelotvornost duloksetina u liječenju žena sa SUI-om.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost duloksetina danog 40 mg dvaput dnevno u liječenju SUI utvrđena je u četiri dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u kojima je randomizirano 1913 žena (22 do 83 godina) sa SUI. 958 bolesnica randomizirano je u skupinu koja je primala duloksetin, a 955 u skupinu koja je primala placebo. Primarne mjere ishoda djelotvornosti bile su učestalost epizoda inkontinencije (UEI) iz dnevnika i rezultat prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (engl. *Incontinency Quality of Life Questionnaire, I-QOL*).

Učestalost epizoda inkontinencije: u sva je četiri ispitivanja skupina liječena duloksetinom imala medijan smanjenja UEI-a od 50% ili više, u usporedbi sa 33% u skupini koja je uzimala placebo. Razlike su primijećene pri svakom posjetu nakon 4 tjedna (duloksetin 54% i placebo 22%), 8 tjedana (52% i 29%) i 12 tjedana (52% i 33%) liječenja.

U dodatnom ispitivanju ograničenom na bolesnice s teškom SUI svi odgovori na duloksetin postignuti su unutar 2 tjedna.

U placebo kontroliranim ispitivanjima djelotvornost duloksetina nije procjenjivana dulje od 3 mjeseca. Klinička korist duloksetina u usporedbi s placebo nije pokazana u žena s blagom SUI, koje su u randomiziranim ispitivanjima definirane kao bolesnice s < 14 UEI na tjedan. U tih žena

duloksetin možda neće ostvariti korist značajniju od one koja se postiže nešto konzervativnijim bihevioralnim intervencijama.

Kvaliteta života: rezultati prema upitniku za procjenu kvalitete života uz inkontinenciju (I-QOL) značajno su se poboljšali u skupini bolesnica liječenoj duloksetinom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (poboljšanje od 9,2 naspram 5,9 bodova, $p < 0,001$). Prema ljestvici ukupnog poboljšanja (PGI) značajno veći broj žena liječenih duloksetinom nego onih koje su primale placebo smatralo je da im je liječenje ublažilo njihove simptome (64,6% naspram 50,1%, $p < 0,001$).

Duloksetin i prethodno kirurško liječenje inkontinencije: ograničeni podaci upućuju da koristi duloksetina nisu umanjene u žena sa stresnom urinarnom inkontinencijom koje su prethodno bile podvrgnute kirurškom liječenju inkontinencije.

Duloksetin i vježbe za jačanje mišića donjeg dijela zdjelice: tijekom 12-tjednog slijepog randomiziranog kontroliranog ispitivanja duloksetin je doveo do većih smanjenja UEI-a u usporedbi s primjenom placeba ili primjenom samo jačanja mišića donjeg dijela zdjelice. Kombinirana terapija (duloksetin + jačanje mišića donjeg dijela zdjelice) pokazala je veće poboljšanje i u korištenju uložaka i u mjerama kvalitete života specifičnima za to stanje, nego liječenjem samo duloksetinom ili samo jačanjem mišića donjeg dijela zdjelice.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja duloksetina u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju stresne urinarne inkontinencije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Duloksetin se primjenjuje u obliku samo jednog enantiomera. Duloksetin se opsežno 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 metabolizatora za CYP2D6.

Apsorpcija: duloksetin se nakon peroralne primjene dobro apsorbira, pri čemu se C_{max} postiže 6 sati nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost duloksetina nakon peroralne primjene kreće se u rasponu od 32% do 80% (srednja vrijednost 50%). Hrana odgađa vrijeme do postizanja vršne koncentracije sa 6 na 10 sati te donekle smanjuje opseg apsorpcije (približno 11%). Navedene promjene nemaju nikakav klinički značaj.

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

Biotransformacija: duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraći. 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 *in vitro* ispitivanja, cirkulirajući metaboliti duloksetina smatraju se farmakološki neaktivnima. Farmakokinetika duloksetina u bolesnica koje su slabi metabolizatori s obzirom na CYP2D6 nije posebno ispitivana. Ograničeni podaci upućuju na to da su razine duloksetina u plazmi više u tih bolesnica.

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

Posebne populacije

Spol: uočene su razlike u farmakokinetici između muškaraca i žena (prividni klirens iz plazme u žena je približno 50% niži). Na temelju preklapanja raspona vrijednosti klirensa, razlike u farmakokinetici između spolova ne opravdavaju preporuku za primjenu niže doze u bolesnica.

Dob: uočene su razlike u farmakokinetici između mladih i starijih bolesnica (≥ 65 godina) (u starijih je osoba AUC oko 25% veći, a poluvijek oko 25% dulji), premda veličina ovih promjena nije dovoljna da bi se opravdala prilagodba doze. Općenito se preporučuje oprez kada se liječe starije osobe (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije: bolesnice u završnom stadiju bubrežne bolesti koje su na dijalizi imale su 2 puta više vrijednosti C_{max} i AUC duloksetina u usporedbi sa zdravim ispitanicama. Podaci o farmakokinetici duloksetina u bolesnica s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: umjerena bolest jetre (Child Pugh stadij B) utjecala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicama, u bolesnica s umjereno teškom bolešću jetre je prividni klirens duloksetina iz plazme bio je 79% niži, prividan terminalni poluvijek bio je 2,3 puta dulji, a AUC je bio 3,7 puta veći. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije ispitivana u bolesnica s blagom ni u bolesnica 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 bile su oko jednu četvrtinu od onih u plazmi. Količina duloksetina u majčinom mlijeku je približno 7 µg/dan dok majke uzimaju dozu od 40 mg dva puta dnevno. Laktacija nije utjecala na farmakokinetiku duloksetina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Duloksetin nije bio genotoksičan u standardnom kompletu testova i nije bio karcinogen u štakora. U ispitivanju karcinogenosti u štakora primijećene su multinuklearne stanice u jetri, ali ne i druge histopatološke promjene. Mehanizam u podlozi te pojave kao ni njezin klinički značaj nisu poznati.

Ženki miševa koje su primale duloksetin tijekom 2 godine imale su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma samo pri visokim dozama (144 mg/kg/dan), no to se smatralo sekundarnom posljedicom indukcije mikrosomalnih enzima jetre. Nije poznat značaj tih podataka za ljude. Ženke štakora koje su primale duloksetin prije i tijekom parenja i rane trudnoće imale su smanjenje unosa hrane i tjelesne težine, prekid estrusnog ciklusa, smanjen indeks živookoćene mladunčadi, smanjeno preživljenje mladunčadi te zaostajanje u rastu mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti u kunića uočena je viša incidencija kardiovaskularnih i skeletnih malformacija pri razinama sistemske izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC). U drugom ispitivanju u kojem se ispitivala viša doza različite soli duloksetina nisu uočene malformacije. U ispitivanju pre/postnatalne toksičnosti u štakora duloksetin je izazvao štetne bihevioralne učinke u mladunčadi pri razinama sistemske izloženosti manjima od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

Ispitivanja u mladim 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 odraslih štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

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),
natrijev laurilsulfat,
karmoizin (E122).

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 30⁰C u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

Veličine pakiranja: blisteri x 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196, 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-342580135

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

22.03.2016. /07.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

10.05.2021.