

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Dulsevia 30 mg gastrozistentna kapsula, tvrda
Dulsevia 60 mg gastrozistentna kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 30 mg duloksetina (u obliku duloksetinhlorida).
Svaka gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži 60 mg duloksetina (u obliku duloksetinhlorida).

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom: saharoza.

Svaka gastrozistentna kapsula, tvrda od 30 mg sadrži najviše 43 mg saharoze.

Svaka gastrozistentna kapsula, tvrda od 60 mg sadrži najviše 87 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda

30 mg: Bijele do gotovo bijele pelete u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 3 (prosječna dužina: 15,9 mm). Tijelo kapsule je bijele, a kapica tamno plave boje. Na tijelu kapsule je crnom bojom utisnuta oznaka 30.
60 mg: Bijele do gotovo bijele pelete u tvrdoj želatinskoj kapsuli veličine 1 (prosječna dužina: 19,4 mm). Tijelo kapsule je žućkasto zelene, a kapica tamno plave boje. Na tijelu kapsule je crnom bojom utisnuta oznaka 60.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Dulsevia je indicirana 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 sedmice liječenja.

Nakon što se postigne trajan antidepresivni odgovor, preporučuje se nastaviti liječenje još nekoliko mjeseci kako bi se izbjegao relaps. Kod 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. Kod bolesnika s nedostatnim odgovorom doza se mora povećati na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja kod većine bolesnika.

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

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Pokazalo se da su doze do 120 mg učinkovite, a sigurnost njihove primjene ocijenjena je u kliničkim ispitivanjima. Kod 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 tokom 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. Kod 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, moraju se s oprezom liječiti starije osobe, osobito kada se primjenjuje Dulsevia 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

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

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod bolesnika s blagim ili umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 do 80 ml/min) nije potrebno prilagođavati dozu. Dulsevia se ne smije primjenjivati kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin se ne smije primjenjivati kod 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 kod 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 kod djece.

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja mora se izbjegavati. Kada se liječenje lijekom Dulsevia prekida, doza se mora smanjivati postepeno tokom razdoblja od najmanje jedne do dvije sedmice 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 ljekar može nastaviti smanjivati dozu, ali postupnije.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

PI Text038284_1	30.08.2022 - Updated: 30.08.2022	Page 2 of 16
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Kontraindicirana je istovremena primjena lijeka Dulsevia s neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.5).

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

Dulsevia 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 lijekom Dulsevia kod 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 napadi

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

Midrijaza

Prijavljeni su slučajevi midrijaze pri uzimanju duloksetina te se stoga Dulsevia mora s oprezom propisivati bolesnicima s povišenim očnim pritiskom i onima s rizikom za pojavu akutnog glaukoma uskog kuta.

Krvni pritisak i srčana frekvencija

Kod nekih je bolesnika primjena duloksetina povezana s povišenjem krvnog pritiska i klinički značajnom hipertenzijom. To može biti posljedica noradrenergičkog učinka duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize kod primjene duloksetina, osobito kod bolesnika s već postojećom hipertenzijom. Stoga se kod bolesnika s poznatom hipertenzijom i/ili drugom srčanom bolešću preporučuje praćenje krvnog pritiska, osobito tokom prvog mjeseca liječenja. Duloksetin se mora primjenjivati uz oprez kod bolesnika čije stanje može biti kompromitirano ubrzanjem srčane frekvencije ili povišenjem krvnog pritiska. Oprez je također nužan i kada se duloksetin primjenjuje s lijekovima koji mogu oslabiti njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5). Kod bolesnika koji imaju kontinuirano povišenje krvnog pritiska 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 kod bolesnika s nekontroliranom hipertenzijom (vidjeti dio 4.3).

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod 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 istovremenoj 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 utiču na metabolizam serotonina, poput MAOI, antipsihotika ili drugih antagonista dopamina ili s buprenorfinom koji mogu uticati na sisteme serotoninergičke neurotransmisije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

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

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Simptomi serotoniniskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), nestabilnost autonomnog nervnog sistema (npr. tahikardiju, nestabilan krvni pritisak, hipertermiju), neuromuskularne aberacije (npr. hiperrefleksiju, nekoordiniranost) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. mučninu, povraćanje, proljev).

Gospina trava

Pri istovremenom uzimanju lijeka Dulsevia 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 samoubistva (događaji povezani sa samoubistvom). Taj rizik postoji sve dok ne nastupi značajna remisija. S obzirom da poboljšanje ne mora nastupiti tokom prvih nekoliko sedmica liječenja ili duže, bolesnici se moraju strogo nadzirati sve dok ne nastupi poboljšanje. Opšte je kliničko iskustvo da se rizik od samoubistva može povećati u ranim fazama oporavka.

Druga psihijatrijska stanja za koja se propisuje Dulsevia također mogu biti povezana s povećanim rizikom od događaja povezanih sa samoubistvom. Nadalje, ta stanja mogu biti prisutna istovremeno 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 samoubistvom, ili oni koji su pokazivali značajan stepen suicidalnih misli prije početka liječenja, imaju veći rizik od suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja te se moraju pažljivo nadzirati tokom 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 kod ispitanika mlađih od 25 godina.

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

Moraju se strogo nadzirati bolesnici, osobito oni visokorizični, posebno na početku liječenja i nakon promjene doze. Bolesnici (i oni koji o njima skrbe) se moraju 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 ljekarski 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 tokom liječenja duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja. O rizičnim faktorima za suicidalnost u depresiji, vidjeti gore navedeno. Ljekari moraju potaknuti bolesnike da im se u slučaju pojave tjeskobnih misli ili osjećaja jave u bilo koje vrijeme.

Primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Dulsevia 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 kod djece i adolescenata liječenih antidepresivima u odnosu na one koji su dobivali placebo. Ako se ljekar, 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 serotoninina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRIs) i inhibitora ponovne pohrane serotoninina i noradrenalina (engl. *serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRIs), uključujući duloksetin, bilo je izvještaja o abnormalnim krvarenjima, poput ekhimoza, purpura i gastrointestinalnih krvarenja. Duloksetin može povećati rizik od postporođajnog krvarenja (vidjeti poglavlje 4.6). Savjetuje se oprez kod bolesnika koji uzimaju antikoagulanse i/ili lijekove koji utiču na funkciju trombocita (npr. NSAIL, acetilsalicilatna kiselina (ASK)) te kod bolesnika s poznatom sklonošću krvarenjima.

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Hiponatrijemija

Prijavljeni su slučajevi hiponatrijemije kod primjene duloksetina, uključujući slučajeve sa serumskom koncentracijom natrija nižom od 110 mmol/l. Hiponatrijemija može biti uzrokovana sindromom neprikladnog izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion*, SIADH). U većini slučajeva hiponatrijemija je prijavljena kod starijih osoba, posebno kada je udružena s nedavnom anamnezom promjene ravnoteže tekućina ili s predisponirajućim stanjima za razvoj takvog poremećaja. Oprez je nužan kod 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 kod približno 45% bolesnika liječenih duloksetinom i kod 23% bolesnika koji su uzimali placebo. Rizik od pojave simptoma ustezanja uočenih kod primjene SSRI-ja i SNRI-ja može ovisiti o nekoliko faktora, 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 kod 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 kod bolesnika koji su nehotično propustili dozu lijeka. Ovi su simptomi uglavnom samoograničavajući te se povuku unutar 2 sedmice, iako kod nekih osoba mogu duže trajati (2-3 mjeseca ili duže). Stoga se savjetuje da se kod prekida liječenja duloksetinom doza postupno smanjuje tokom razdoblja od najmanje 2 sedmice, sukladno potrebama bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni duloksetina u dozi od 120 mg kod starijih osoba s velikim depresivnim poremećajem i generaliziranim anksioznim poremećajem. Stoga 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 sedmica liječenja. Kod bolesnika koji razviju ovakve simptome povećanje doze može biti štetno.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan na tržištu pod različitim zaštićenim imenima i primjenjuje se za nekoliko indikacija (liječenje boli kod dijabetičke neuropatije, velikog depresivnog poremećaja, generaliziranog anksioznog poremećaja i stresne urinarne inkontinencije). Mora se izbjegavati istovremena 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 tokom prvih nekoliko mjeseci liječenja. Oštećenje jetre uglavnom je bilo hepatocelularno. Duloksetin se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji mogu uzrokovati oštećenje jetre.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)/inhibitori ponovne pohrane serotonina norepinefrina (SNRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (vidjeti dio 4.8). Zabilježeni su slučajevi dugotrajne seksualne disfunkcije gdje su se simptomi nastavili unatoč prekidu uzimanja SSRI/SNRI.

Saharozna

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAOI): Zbog rizika od serotoninskog sindroma duloksetin se ne smije uzimati u kombinaciji s neselektivnim ireverzibilnim inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI) niti

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

najmanje 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorima MAO. S obzirom na poluvijek duloksetina, mora proći najmanje 5 dana nakon prestanka uzimanja lijeka Dulsevia prije započinjanja liječenja inhibitorom MAO (vidjeti dio 4.3).

Ne preporučuje se istovremena primjena lijeka Dulsevia 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 lijekom Dulsevia (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2: Budući da CYP1A2 sudjeluje u metabolizmu duloksetina, istovremena 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 Dulsevia ne smije uzimati u kombinaciji s potentnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi koji djeluju na centralni nervni sistem (CNS): Rizici pri uzimanju duloksetina u kombinaciji s drugim lijekovima koji djeluju na CNS nisu sistemski ocijenjeni, osim u slučajevima opisanim u ovom dijelu. Stoga se preporučuje oprez kada se Dulsevia primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima i supstancama koje djeluju na CNS, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepine, morfinomimetike, antipsihotike, fenobarbital, sedativne antihistaminike).

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

Učinak duloksetina na druge lijekove

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP1A2: Nije bilo znatnijeg uticaja na farmakokinetiku teofilina, koji je supstrat CYP1A2, prilikom istovremen 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. Istovremena primjena duloksetina (40 mg dvaput dnevno) povećava AUC tolterodina (2 mg dvaput dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže za 71%, ali ne utiče na farmakokinetiku njegova aktivnog 5-hidroksil metabolita pa se prilagodba doze ne preporučuje. Savjetuje se oprez ako se Dulsevia primjenjuje istovremeno 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 kod bolesnika istovremeno liječenih varfarinom. Međutim, istovremena primjena duloksetina s varfarinom u stanju dinamičke ravnoteže kod 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: Istovremena primjena duloksetina i antacida koji sadrže aluminij ili magnezij ili duloksetina i famotidina nije značajno uticala na brzinu ni opseg apsorpcije duloksetina nakon peroralne primjene doze od 40 mg.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Plodnost

U studijama na životinjama, duloksetin nije imao uticaja na plodnost muškaraca, a efekti kod žena bili su evidentni samo u dozama koje su uzrokovale 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) 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 kod novorođenčadi (PPHN). Iako se ni u jednom ispitivanju nije ispitivala 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 kod 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.

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

Dojenje

Ispitivanje provedeno kod 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 kod dojenčadi izražena u mg/kg iznosi približno 0,14% majčine doze (vidjeti dio 5.2). Budući da sigurnost primjene duloksetina kod dojenčadi nije poznata, ne preporučuje se primjena lijeka Dulsevia kod dojlja.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Nisu provedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Uzimanje lijeka Dulsevia može biti povezano s pojavom sedacije i omaglice. Bolesnici se moraju upozoriti da u slučaju osjećaja sediranosti ili omaglice izbjegavaju moguće rizične poslove, poput upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave kod bolesnika liječenih duloksetinom 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.

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

b. Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prikupljene iz spontanijh prijava i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima

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 sistema</i>				
			anafilaktička reakcija poremećaj preosjetljivosti	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			hipotireoza	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>				
	smanjen tek	hiperglikemija (prijavljena posebno kod bolesnika sa šećernom bolešću)	dehidracija hiponatrijemija SIADH ⁶	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
	nesanica agitacija smanjen libido anksioznost abnormalni orgazam abnormalni snovi	suicidalne misli ^{5,7} poremećaj spavanja bruksizam dezorijentacija apatija	suicidalno ponašanje ^{5,7} manija halucinacije agresija i bijes ⁴	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
glavobolja somnia	omaglica letargija tremor parestezija	mioklonus akatazija ⁷ nervoza smetnje pozornosti disgeuzija diskinezija sindrom nemirnih nogu loša kvaliteta sna	serotoninski sindrom ⁶ konvulzije ¹ psihomotorni nemir ⁶ ekstrapiramidalni simptomi ⁶	
<i>Poremećaji oka</i>				
	zamućen vid	midrijaza poremećaj vida	glaukom	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
	tinitus ¹	vertoglavica bol u uhu		
<i>Srčani poremećaji</i>				
	palpitacije	tahikardija supraventrikularna aritmija, uglavnom fibrilacija atrija		
<i>Vaskularni poremećaji</i>				

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	povišen krvni pritisak ³ crvenilo uz osjećaj vrućine	sinkopa ² hipertenzija ^{3,7} ortostatska hipotenzija ² periferna hladnoća	hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja</i>				
	zijevanje	stezanje u grlu epistaksa	Intersticijska bolest pluća ¹⁰ Eozinofilna pneumonija ⁶	
<i>Poremećaji probavnog sistema</i>				
mučnina suha usta	konstipacija proljev bol u abdomenu povraćanje dispepsija flatulencija	gastrointestinalno krvarenje ⁷ gastroenteritis podrigivanje gastritis disfagija	stomatitis svježa krv u stolici neugodan zadržak mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>				
		hepatitis ³ povišene vrijednosti jetrenih enzima (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 reakcija fotoosjetljivosti povećana sklonost stvaranju modrica	Stevens-Johnsonov sindrom ⁶ angioneurotski edem ⁶	Kutani vaskulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				
	mišićno-koštana bol spazam mišića	stezanje mišića trzanje mišića	trizmus	
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>				
	dizurija polakizurija	retencija mokraće odgođen početak mokrenja nokturija poliurija smanjeno izlučivanje mokraće	abnormalni miris mokraće	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				
	erektilna disfunkcija poremećaj ejakulacije	ginekološko krvarenje menstrualni poremećaj	simptomi menopauze galaktoreja hiperprolaktinemija	

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

	odgođena ejakulacija	seksualna disfunkcija bol u testisima	postporođajno krvarenje ⁶	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				
	padovi ⁸ umor	bol u prsištu ⁷ neuobičajeno osjećanje osjećaj hladnoće žed zimica malaksalost osjećaj vrućine smetnje hoda		
<i>Pretrage</i>				
	smanjenje tjelesne težine	porast tjelesne težine povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi povišene vrijednosti kalija u krvi	povišene vrijednosti holesterola u krvi	

¹ Slučajevi konvulzija i tinitusa prijavljeni su 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 misli i suicidalnog ponašanja prijavljeni su tokom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

⁶ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet; 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).

⁹ Procjena učestalosti zasnovana na podacima iz kliničkih studija

¹⁰ Procjena učestalosti zasnovana na placebo kontrolisanom kliničkim studijama

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 kod 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-sedmičnoj akutnoj fazi triju kliničkih ispitivanja duloksetina kod bolesnika s bolom kod dijabetičke neuropatije primijećena su mala, ali statistički značajna povećanja koncentracije glukoze u krvi natašte kod bolesnika koji su uzimali duloksetin. HbA1c bio je stabilan i kod bolesnika liječenih duloksetinom i kod onih koji su uzimali placebo. U produžetku tih ispitivanja, koje je trajalo do 52 sedmice, 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 holesterola malo su porasle kod bolesnika liječenih duloksetinom, dok su iste laboratorijske vrijednosti bile malo snižene u skupini bolesnika na standardnom liječenju.

Vrijednost QT-intervalu korigiranog za srčanu frekvenciju kod bolesnika liječenih duloksetinom nije se razlikovala od one viđene kod 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.

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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 kod djece i adolescenata bio sličan onome zabilježenom kod 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. sedmici, u usporedbi sa srednjom vrijednošću porasta težine od 0,9 kg u 353 bolesnika koja su primala placebo. Nakon toga je, tokom četiri do šest mjeseci produžetka ispitivanja, kod tih bolesnika u prosjeku primijećena tendencija prema oporavku na početni percentil tjelesne težine koji se očekivao na temelju populacijskih podataka prikupljenih kod 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).

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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, napade, 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 kod simptomatskih bolesnika. Aktivni ugljen može pridonijeti ograničavanju apsorpcije. Duloksetin ima velik volumen distribucije te forsirana diureza, hemoperfuzija i izmjena perfuzijom vjerovatno ne bi koristile.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX21.

Mehanizam djelovanja

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

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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 centralnom nervnom sistemu.

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 fiksne doze 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 fiksne doze u odraslih ambulantno liječenih bolesnika s velikim depresivnim poremećajem.

Duloksetin se pokazao statistički superiornim 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 sedmica 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 bio je statistički značajno superiorniji u usporedbi s placeboom ($p=0,004$) s obzirom na primarnu mjeru ishoda - prevenciju relapsa depresije, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tokom 6-mjesečnog razdoblja dvostruko slijepog praćenja iznosila je 17% u bolesnika koji su uzimali duloksetin i 29% u onih koji su uzimali placebo.

Tokom 52 sedmice placebo kontroliranog dvostruko slijepog ispitivanja, bolesnici s opetovanim velikim depresivnim poremećajem koji su primali duloksetin imali su značajno duži period bez simptoma ($p<0,001$) u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Svi bolesnici su prethodno ostvarili odgovor na duloksetin tokom otvorenog liječenja duloksetinom (28 do 34 tjedna) i to pri dnevnim dozama od 60 do 120 mg. Tokom 52 sedmice placebo 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 kod starijih depresivnih bolesnika (≥ 65 godina) posebno je ispitan u ispitivanju koje je pokazalo statistički značajnu razliku u smanjenju broja bodova na HAMD17 ljestvici kod bolesnika liječenih duloksetinom u odnosu na one koji su uzimali placebo. Podnošljivost duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno kod starijih bolesnika bila je usporediva s onom koja je uočena kod mlađih odraslih osoba. Međutim, podaci o starijim bolesnicima izloženima maksimalnoj dozi (120 mg na dan) su ograničeni i stoga se preporučuje oprez kod liječenja ove populacije.

Generalizirani anksiozni poremećaj: Duloksetin se pokazao statistički značajno superiornijim u odnosu na placebo u pet od pet provedenih ispitivanja, od kojih su četiri bila randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana kratkoročna ispitivanja, a jedno ispitivanje prevencije relapsa kod 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 Sheehanovoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Sheehan Disability Scale*, SDS). Stopa odgovora na liječenje i stopa remisije bile su također više kod primjene duloksetina u usporedbi s placeboom. 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 trajanju od 6 mjeseci randomizirani su ili u skupinu koja je sljedećih 6 mjeseci uzimala duloksetin ili u

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

skupinu koja je uzimala placebo. Duloksetin u dozi od 60 do 120 mg jednom dnevno bio je statistički značajno superiorniji u odnosu na placebo ($p < 0,001$) u prevenciji relapsa, mjereno vremenom do pojave relapsa. Incidencija relapsa tokom 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 kod 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 duloksetina u dozi od 30-120 mg jednom dnevno kod 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-sedmična, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja fiksnih doza kod 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 sedmična 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 placebo. Kod nekih je bolesnika učinak bio vidljiv u prvoj sedmici 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 kod bolesnika tokom liječenja javila somnolencija. Među bolesnicima koji nisu osjetili somnolenciju klinički odgovor je uočen kod 47% bolesnika koji su primali duloksetin te 27% bolesnika koji su primali placebo. Stope kliničkog odgovora među bolesnicima kod kojih se javila somnolencija iznosile su 60% za one koji su uzimali duloksetin i 30% za one koji su uzimali placebo. Kod bolesnika kod 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 kod bolesnika koji su reagirali na 8-sedmično akutno liječenje duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno održalo se tokom 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 kod 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-sedmičnu akutnu fazu kontroliranu placebo 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 kod bolesnika koji su uzimali duloksetin u usporedbi s bolesnicima liječenima fluoksetinom, a najčešći je uzrok bila mučnina. Tokom 10-sedmičnog razdoblja akutnog liječenja prijavljena su suicidalna ponašanja (duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Tokom cjelokupnog trajanja ispitivanja od 36 sedmice, 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, kod jednog bolesnika koji je prešao s placebo na duloksetin se suicidalno ponašanje pojavilo tokom liječenja duloksetinom.

Provedeno je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kod 272 bolesnika u dobi od 7 do 17 godina s generaliziranim anksioznim poremećajem. Ispitivanje se sastojalo od 10-

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

sedmične akutne faze kontrolirane placebom, iza koje je slijedilo 18-sedmično 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 kod djece (engl. *Pediatric Anxiety Rating Scale*, PARS) (srednja vrijednost razlike između duloksetina i placeba iznosila je 2,7 bodova [95% CI 1,3-4,0]) nakon 10 sedmica liječenja. Održanje učinka nije ocijenjeno. Tokom 10-sedmične akutne faze liječenja nije bilo statistički značajne razlike između skupina koje su primale duloksetin odnosno placebo s obzirom na prekid liječenja zbog nuspojava. Kod dva bolesnika koja su nakon akutne faze prešla s placeba na duloksetin zabilježeno je suicidalno ponašanje tokom 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 ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika sa sindromom juvenilne primarne fibromijalgije (JPFS) u kojima skupina liječena duloksetinom nije bila odvojena od placebo skupine zbog mjere primarne učinkovitosti. Stoga nema dokaza o učinkovitosti u ovoj populaciji pedijatrijskih bolesnika. Nasumično, paralelno ispitivanje duloksetina, dvostruko slijepo, kontrolirano placebom, provedeno je na 184 adolescenta u dobi od 13 do 18 godina (prosječna dob 15,53 godine) s JPFS-om. Studija je uključivala dvostruko slijepo razdoblje od 13 sedmica u kojem su bolesnici bili randomizirani na duloksetin 30 mg/60 mg ili placebo dnevno. Duloksetin nije pokazao djelotvornost u smanjenju boli mjenom primarnom mjerom ishoda prosječne krajnje točke boli (BPI): krajnja vrijednost najmanjih kvadrata (LS) od početne vrijednosti prosječne vrijednosti boli u BPI tokom 13 sedmica iznosio je -0,97 u skupini s placebom, u usporedbi s -1,62 u skupini s duloksetinom 30/60 mg ($p = 0,052$). Sigurnosni rezultati ove studije bili su u skladu s poznatim profilom sigurnosti 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 produžuje 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 utiče na vezanje za proteine.

Biotransformacija: Duloksetin se opsežno metabolizira, a metaboliti se izlučuju prvenstveno u mokraću. Citokromi P450-2D6 i 1A2 kataliziraju stvaranje dva 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 kod 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

PI Text038284_1	30.08.2022 - Updated: 30.08.2022	Page 14 of 16
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

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

Dob: Uočene su razlike u farmakokinetici između mlađih i starijih bolesnika (≥ 65 godina) (kod 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 Cmax i AUC-a duloksetina nego zdravi ispitanici. Podaci o farmakokinetici duloksetina kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije su ograničeni.

Oštećenje jetrene funkcije: Umjerenom teška bolest jetre (Child Pugh stadij B) uticala je na farmakokinetiku duloksetina. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, kod bolesnika s umjerenom 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 kod bolesnika s blagom ni kod bolesnika s teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje: Raspoloživost duloksetina ispitana je kod 6 dojilja kojima je prošlo najmanje 12 sedmica 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 $\mu\text{g}/\text{dan}$ 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 kod štakora. Pri ispitivanju kancerogenosti kod 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. Kod ženki miševa koje su primale duloksetin tokom 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 kod miševa značajni za ljude. Kod ženki štakora koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dan) prije i tokom 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 sistemske izloženosti koja je odgovarala maksimalnoj kliničkoj izloženosti (AUC). U istraživanju embriotoksičnosti kod kunića uočena je povećana incidencija kardiovaskularnih i koštanih malformacija pri sistemske 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 kod štakora duloksetin je izazvao štetne učinke na ponašanje mladunčadi pri izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (AUC).

Ispitivanja kod 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. Opšti profil toksičnosti duloksetina kod mladih štakora bio je sličan onome kod odraslih štakora. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci iznosila je 20 mg/kg na dan.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	BA-Bosnia and Herzegovina

Sadržaj kapsule

šećerne kuglice (saharoza, kukuruzni škrob)
hipromeloza 6 cP
saharoza
hipromelozaftalat
talk
trietilcitrat

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
indigotin (E132)
željezov oksid, žuti (E172) - *samo u kapsulama od 60 mg*
tinta (šelak, crni željezov oksid (E172))

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri (OPA/Al/[HDPE/PE + DES od CaO/HDPE] folija - Al/PE folija): 30 tvrdih gastrorezistentnih kapsula, u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet), I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A
Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Dulsevia 30 x 30 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-2899/20 od 08.02.2021. god.
Dulsevia 30 x 60 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda: 04-07.3-2-2900/20 od 08.02.2021. god.

PI Text038284_1	30.08.2022 - Updated: 30.08.2022	Page 16 of 16
-----------------	----------------------------------	---------------