

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

□TAITA 30 mg gastrozistentna kapsula, tvrda
□TAITA 60 mg gastrozistentna kapsula, tvrda
Duloksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži: 30 mg duloksetina (u obliku duloksetin-hidrohlorida)
1 kapsula sadrži: 60 mg duloksetina (u obliku duloksetin-hidrohlorida)

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula.

TAITA, gastrozistentna kapsula, tvrda, 30 mg.

Tvrda želatinska kapsula, tijelo-bijelo, kapa-tamno plava, napunjene peletama skoro bijele boje.

TAITA, gastrozistentna kapsula, tvrda, 60 mg. T

vrda želatinska kapsula, tijelo-zeleno, kapa-tamno plava, napunjene peletama skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Terapija epizoda teške depresije.
- Terapija perifernog dijabetičnog neuropatskog bola.
- Terapija generalizovanih anksioznih poremećaja.

Lijek TAITA je namijenjen odraslim osobama.

Za više informacija vidjeti dio 5.1.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Teška depresija:

Početna i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno nezavisno od obroka. Doze veće od 60 mg jednom dnevno, do maksimalne doze od 120 mg dnevno su ispitivane sa stanovišta bezbjednosti primjene u kliničkim ispitivanjima. Ne postoje klinički dokazi koji pokazuju da pacijenti kod kojih nije bilo terapijskog odgovora na početnu preporučenu dozu mogu imati koristi od povećanja doze.

Terapijski odgovor je obično vidljiv nakon 2-4 nedjelje terapije.

Nakon uspostavljanja antidepresivnog odgovora, preporučljivo je nastaviti terapiju još nekoliko mjeseci, kako bi se izbjegla pojava relapsa. Kod pacijenata sa dobrim terapijskim odgovorom na duloksetin i anamnezom ponovljenih epizoda teških depresija, treba razmotriti dalju dugoročnu terapiju dozama od 60 do 120 mg dnevno.

Generalizovani anksiozni poremećaj:

Preporučena početna doza kod pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem je 30 mg jednom dnevno nezavisno od obroka. Kod pacijenata sa nedovoljnim terapijskim odgovorom dozu treba povećati na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja kod većine pacijenata.

Kod pacijenata sa udruženom teškom depresijom početna i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno (pogledati i navedeno preporučeno doziranje).

Doze do 120 mg dnevno bile su efikasne i ispitivane su sa stanovišta bezbjednosti primjene u kliničkim ispitivanjima. Kod pacijenata sa nedovoljnim terapijskim odgovorom na dozu od 60 mg treba

razmotriti povećanje doze do 90 ili 120 mg. Podešavanje doze treba bazirati na kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Nakon uspostavljanja antidepresivnog odgovora, preporučuje se da se liječenje nastavi još nekoliko mjeseci, kako bi se izbjegla pojava relapsa.

Dijabetični periferni neuropatski bol:

Početa i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno nezavisno od obroka. Doze veće od 60 mg jednom dnevno, do maksimalne doze od 120 mg dnevno primjenjene u jednakim podijeljenim dozama, ispitivane su sa stanovišta bezbjednosti primjene u kliničkim ispitivanjima. Koncentracije duloksetina u plazmi pokazuju velike interindividualne razlike (vidjeti dio 5.2). Zbog toga, pojedini pacijenti sa nedovoljnim terapijskim odgovorom na 60 mg mogu imati koristi od veće doze.

Terapijski odgovor treba procjenjivati nakon dva mjeseca. Mala je vjerovatnoća da će se kod pacijenata javiti dodatni terapijski odgovor ukoliko je inicijalni bio neadekvatan.

Terapijsku korist treba redovno procjenjivati (najmanje svaka tri mjeseca) (vidjeti dio 5.1).

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Nije potrebno podešavati dozu starijim pacijentima samo na osnovu njihove starosti. Ipak, kao i prilikom upotrebe drugih lijekova, treba biti oprezan prilikom liječenja starijih pacijenata, pogotovo sa 120 mg duloksetina dnevno kod teške depresije ili generalizovanih anksioznih poremećaja, gdje su ograničena terapijska iskustva (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Insuficijencija jetre

TAITA se ne smije primjenjivati kod pacijenata kod kojih je oboljenje jetre napredovalo do insuficijencije jetre (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2).

Insuficijencija bubrega

Nije potrebno podešavati dozu kod pacijenata sa blagim do umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 30 do 80 ml/min). TAITA se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa ozbiljnom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina <30 mL/min; vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin ne treba primjenjivati kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina u terapiji teške depresije zbog nedovoljno podataka o bezbjednosti i efikasnosti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1).

Nije dokazana bezbjednost i efikasnost primjene duloksetina u terapiji generalizovanih anksioznih poremećaja kod pedijatrijskih pacijenata starosti od 7 do 17 godina. Dostupni podaci su navedeni u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Bezbjednost i efikasnost primjene duloksetina u terapiji dijabetične periferne neuropatije nisu ispitivani. Nema dostupnih podataka.

Prekid terapije

Nagli prekid terapije treba izbjegavati. Kada se prekida terapija duloksetinom, dozu treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje jedne do dvije nedjelje kako bi se smanjio rizik pojave neželjenih reakcija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ukoliko se pojave simptomi netolerancije nakon smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje predhodno propisane doze. Nakon toga, ljekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali ono mora biti još postepenije.

Način primjene

Oralna primjena.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na duloksetin ili na bilo koju pomoćnu supstancu u lijeku (vidjeti dio 6.1).
- Istovremena primjena duloksetina sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamino-oksidaze (MAOI) (vidjeti dio 4.5).
- Oboljenje jetre koje dovodi do insuficijencije jetre (vidjeti dio 5.2).

- Kombinovana primjena sa fluvoksaminom, ciprofloksacinom ili enoksacinom (snažnim inhibitorima CYP1A2), pošto dolazi do porasta koncentracije duloksetina u plazmi (vidjeti dio 4.5).
- Ozbiljna insuficijencija bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (vidjeti dio 4.4).
- Pacijenti sa neregulisanom hipertenzijom, s obzirom da duloksetin može izložiti pacijenta potencijalnom riziku pojave hipertenzivne krize (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Manija i konvulzije

Duloksetin treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su ranije imali maniju ili dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili konvulzija.

Midrijaza

Midrijaza je prijavljena prilikom primjene duloksetina, zbog čega se savjetuje oprez prilikom propisivanja duloksetina pacijentima sa povišenim intraokularnim pritiskom ili onima kod kojih postoji rizik pojave akutnog glaukoma uskog ugla.

Krvni pritisak i srčana frekvencija

Primjena duloksetina dovodi do povećanja krvnog pritiska i klinički značajne hipertenzije kod nekih pacijenata. Razlog tome može biti noradrenergičko dejstvo duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize prilikom primjene duloksetina, posebno kod pacijenata sa već postojećom hipertenzijom. Zbog toga, kod pacijenata koji su ranije imali hipertenziju i/ili druga oboljenja srca preporučuje se praćenje krvnog pritiska, pogotovo tokom prvog mjeseca terapije. Treba biti obazriv prilikom primjene duloksetina kod pacijenata čije stanje može biti kompromitovano povećanjem frekvencije rada srca ili krvnog pritiska. Treba biti obazriv prilikom primjene duloksetina sa lijekovima koji usporavaju njegov metabolizam (vidjeti dio 4.5). Kod pacijenata kod kojih dođe do značajnog povećanja krvnog pritiska tokom terapije duloksetinom, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili postepenog prekida terapije (vidjeti dio 4.8). Kod pacijenata sa nekontrolisanom hipertenzijom terapiju duloksetinom ne treba započinjati (vidjeti dio 4.3).

Insuficijencija bubrega

Kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi dolazi do povećanja koncentracije duloksetina u plazmi (klirens kreatinina < 30 mL/min). Vidjeti dio 4.3. za primjenu lijekova kod pacijenata sa ozbiljnom bubrežnom insuficijencijom. Vidjeti dio 4.2. za primjenu lijekova kod pacijenata sa blagim do umjerenim poremećajem bubrežne funkcije.

Serotoninski sindrom

Kao i poslije primjene drugih serotoninskih lijekova, primjena duloksetina može dovesti do serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život, naročito kod istovremene primjene sa drugim serotoninskim lijekovima (uključujući SSRI, SNRI, triciklične antidepresive ili triptane), sa lijekovima koji ometaju metabolizam serotonina poput MAO inhibitora ili antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina koji mogu uticati na sistem serotoninskih neurotransmitera (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu obuhvatiti promjenu mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomnu nestabilnost (tahikardija, promjenjiv krvni pritisak, hipertermija), neuromišićne promjene (hiperrefleksija, poremećena koordinacija) i/ili gastrointestinalne simptome (mučnina, povraćanje, proliv).

Ukoliko je istovremena primjena duloksetina i drugih serotoninskih lijekova koji mogu uticati na serotoninergički i/ili dopaminergički sistem neurotransmitera klinički opravdana, savjetuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito na početku terapije i povećanja doze lijeka.

Kantarion

Neželjene reakcije se mogu javiti mnogo češće tokom istovremene primjene lijeka TAITA sa biljnim preparatima na bazi kantariona (*Hypericum perforatum*).

Samoubistvo

Teška depresija i generalizovani anksiozni poremećaj: Depresija je povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih ideja, samopovrijeđivanja i suicida (pokušaji samoubistva). Taj rizik postoji sve

dok ne dođe do značajne remisije. S obzirom na mogućnost izostanka poboljšanja tokom prvih nekoliko nedjelja terapije ili duže, pacijente treba pažljivo pratiti dok ne nastupi poboljšanje. Opšte kliničko iskustvo pokazuje da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Ostala psihijatrijska stanja za čije se liječenje propisuje TAITA takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od pokušaja samoubistva. Pored toga, ta stanja mogu biti udružena sa teškom depresijom. Iste mjere predostrožnosti tokom terapije pacijenata sa teškom depresijom treba primjeniti prilikom terapije pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Pacijenti koji su ranije pokušavali samoubistvo ili oni koji pokazuju značajan stepen misli o samoubistvu prije početka terapije su pod većim rizikom pojave samoubilačkih misli ili ponašanja, pa ih treba pažljivo pratiti tokom terapije. Meta analiza placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja antidepresivnih lijekova kod psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik pojave suicidalnog ponašanja pri primjeni antidepresiva u poređenju sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tokom ili ubrzo nakon prekida terapije duloksetinom (vidjeti dio 4.8).

Strogi nadzor pacijenata, pogotovo visokorizične grupe, treba da prati medikamentoznu terapiju posebno na početku terapije i prilikom promjene doza. Pacijente (i staratelje) treba upozoriti na potrebu da se isprati svako kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli, i neuobičajene promjene ponašanja, i da se tom prilikom odmah potraži savjet ljekara ukoliko su ovi simptomi prisutni.

Dijabični periferni neuropatski bol

Kao i prilikom primjene drugih lijekova sa sličnim farmakološkim dejstvom (antidepresivi) primjećeni su izolovani slučajevi suicidalnih ideja i suicidalnog ponašanja tokom terapije duloksetinom i neposredno nakon završetka terapije. U pogledu postojanja faktora rizika za suicid tokom depresije, vidjeti gore navedeno. Ljekari treba da podstiču pacijente da prijave pojavu bilo kakvih uzmeniravajućih misli ili osjećanja u bilo koje vrijeme.

Primjena kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina

Duloksetin ne treba koristiti za liječenje djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaji samoubistva ili suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (uglavnom agresija, konfrontacija i bijes) su se češće javljali u kliničkim studijama među djecom i adolescentima liječenih antidepresivima u poređenju sa onima koji su primali placebo. Ukoliko se ipak donese klinički osnovana odluka da se otpočne sa terapijom, pacijenta treba pažljivo pratiti u potrazi za suicidalnim simptomima (vidjeti dio 5.1). Pored toga, ne postoje dugoročni podaci o bezbjednosti primjene kod djece i adolescenata koji se odnose na posljedice po rast, sazrijevanje, kognitivni razvoj i ponašanje (vidjeti dio 4.8).

Krvarenje

Prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja kao što su ehimoze, purpura i gastrointestinalno krvarenje, prilikom primjene sa inhibitorima selektivnog ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina/noradrenalina (SNRIs). Savjetuje se oprez kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji i/ili medicinskim preparatima sa poznatim dejstvom na funkciju trombocita (npr. NSAID ili acetilsalicilna kiselina) i kod pacijenata sklonih krvarenju.

Hiponatremija

Hiponatrijemija je zabilježena pri primjeni duloksetina, uključujući i slučajeve sa vrijednostima natrijuma u serumu nižim od 110 mmol/L. Hiponatremija se može javiti i zbog sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Većina slučajeva hiponatrijemije je zabilježena kod starijih pacijenata, posebno onih koji su nedavno imali stanja koja predhode neravnoteži tečnosti. Oprez je potreban kod pacijenata sa povećanim rizikom pojave hiponatrijemije, kao što su starije osobe, pacijenti koji imaju cirozu, dehidrirani pacijenti ili oni koji se liječe diureticima.

Prekid terapije

Apstinencijalni simptomi su česti prilikom prekida terapije, pogotovo ako se terapija prekine naglo (vidjeti dio 4.8). U kliničkim studijama, neželjena dejstva koja su uočena prilikom naglog prekida terapije javljala su se kod približno 45% pacijenata koji su primali duloksetin i kod 23% pacijenata u placebo grupi.

Rizik od pojave apstinencijalnih simptoma zabilježenih sa lijekovima iz grupe SSRI i SNRI može da zavisi od nekoliko faktora, uključujući trajanje terapije, primijenjenu dozu i brzinu smanjenja doze. Najčešće neželjene reakcije su navedene u dijelu 4.8. Generalno, ovi simptomi su blagi do umjereni, a kod nekih pacijenata mogu da budu ozbiljni. Obično se javljaju tokom prvih nekoliko dana po prekidu terapije, ali bilo je i veoma rijetkih slučajeva ovih simptoma kod pacijenata koji su slučajno preskočili dozu. Ovi simptomi su samoograničavajući i obično prolaze za dvije nedjelje, iako kod nekih pojedinaca mogu trajati i duže (2-3 mjeseca ili duže). Zbog toga se savjetuje da se doza duloksetina postepeno smanjuje prilikom obustavljanja terapije tokom perioda od najmanje dvije nedjelje, u skladu sa potrebama pacijenta (vidjeti dio 4.2).

Stariji pacijenti

Podaci o primjeni duloksetina u dozi od 120 mg kod starijih pacijenata sa teškom depresijom i generalizovanim anksioznim poremećajima su ograničeni. Zbog toga, treba biti oprezan prilikom liječenja starijih pacijenata sa maksimalnim dozama (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Akatizija/Psihomotorni nemir

Primjena duloksetina dovodi do pojave akatizije, koju karakteriše subjektivno neprijatan ili uznemirujući osjećaj unutrašnjeg nemira i potrebe za kretanjem, često praćen nesposobnošću da se sjedi ili stoji mirno. Ovo se najčešće javlja tokom prvih nekoliko nedjelja terapije. Kod pacijenata kod kojih se razviju ovi simptomi, povećanje doze može biti štetno.

Lijekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin se primjenjuje pod različitim zaštićenim imenima u nekoliko indikacija (terapija dijabetičnog neuropatskog bola, teške depresije, generalizovanog anksioznog poremećaja, kao i kod urinarne stres inkontinencije). Istovremenu primjenu više od jednog od ovih lijekova treba izbjegavati.

Hepatitis/povišeni enzimi jetre

Prilikom primjene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući ozbiljno povećanje aktivnosti enzima jetre (>10 puta više od gornje granice normale), hepatitis i žuticu (vidjeti dio 4.8). Većina se javila tokom prvih mjeseci terapije. Mehanizam oštećenja jetre je uglavnom hepatocelularne etiologije. Duloksetin treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji drugim lijekovima koji dovode do oštećenja jetre.

Poremećaj seksualne funkcije

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI-ovi) / inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI-ovi) mogu uzrokovati simptome poremećaja seksualne funkcije (vidjeti dio 4.8). Postoje izvještaji o dugotrajnom poremećaju seksualne funkcije gdje su se simptomi nastavili uprkos prestanku liječenja SSRI-ovima/SNRI-om.

Saharozna

TAITA tvrda gastrorezistentna kapsula sadrži saharozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim problemom netolerancije na fruktozu, glukozno-galaktozne malapsorpcije ili saharozno-izomaltazne insuficijencije ne treba da koriste ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoamin oksidaze (MAOI)

Zbog rizika pojave serotoninskog sindroma, duloksetin ne treba koristiti u kombinaciji sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamin oksidaze (MAOI) ili najmanje 14 dana od prestanka terapije sa MAOI. Na osnovu poluvremena eliminacije duloksetina, treba da prođe najmanje 5 dana nakon prestanka terapije duloksetinom prije nego što se započne primjena MAOI (vidjeti dio 4.3).

Istovremena primjena duloksetina sa selektivnim, reverzibilnim MAOI, kao što je moklobemid, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAOI i ne treba ga primjenjivati kod pacijenata koji su na terapiji duloksetinom (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP1A2

S obzirom da se duloksetin metaboliše putem CYP1A2, vrlo vjerovatno će istovremena primjena duloksetina sa snažnim inhibitorima CYP1A2 dovesti do povećanja koncentracije duloksetina.

Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), snažni inhibitor CYP1A2 smanjuje klirens duloksetina iz plazme za oko 77% i 6 puta povećava vrijednosti AUC_{0-t}. Zbog toga duloksetin ne treba primjenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP1A2 kao što je fluvoksamin (vidjeti dio 4.3).

Lijekovi sa centralnim dejstvom

Rizik primjene duloksetina u kombinaciji sa drugim lijekovima koji djeluju na centralni nervni sistem nije bio sistematski proučavan osim u slučajevima koji su navedeni u ovom dijelu. Savjetuje se oprez kada se duloksetin primjenjuje u kombinaciji sa drugim lijekovima i supstancama koje djeluju na centralni nervni sistem, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepin, supstance slične morfinu, antipsihotici, fenobarbiton, sedativni antihistaminici).

Lijekovi sa serotonergičkim dejstvom

Serotoninski sindrom je u rijetkim slučajevima prijavljen kod pacijenata na istovremenoj terapiji SSRI/SNRI sa serotonergičkim lijekovima. Savjetuje se oprez kada se duloksetin primjenjuje istovremeno sa serotonergičkim lijekovima kao što su SSRI, SNRI, tricikličnim antidepressivima kao što su klomipramin ili amitriptilin, MAO inhibitorima poput moklobemida ili linezolida, preparatima na bazi kantariona (*Hypericum perforatum*) ili triptanima, tramadolom, petidinom i triptofanom (vidjeti dio 4.4).

Dejstvo duloksetina na druge lijekove

Lijekovi koji se metabolišu preko CYP1A2: Farmakokinetika teofilina, supstrata za CYP1A2, nije bila značajno promijenjena istovremenom primjenom sa duloksetinom (60 mg dvaput dnevno).

Lijekovi koji se metabolišu preko CYP2D6: Duloksetin je umjereni inhibitor CYP2D6. Kada se duloksetin primjenjuje u dozi od 60 mg dva puta dnevno sa jednom dozom desipramina, koji se metaboliše preko sistema CYP2D6, PIK desipramina je uvećana 3 puta. Istovremena primjena duloksetina (40 mg dva puta dnevno) povećava PIK u stanju ravnoteže tolterodina (primijenjenog u dozi od 2 mg dva puta dnevno) za 71%, ali ne utiče na farmakokinetiku njegovog aktivnog 5-hidroksi metabolita i nije potrebno prilagođavanje doze. Treba biti oprezan prilikom istovremene primjene duloksetina sa lijekovima koji se najvećim dijelom metabolišu preko enzimskog sistema CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepressivi (TCA) kao što su nortriptilin, amitriptilin i imipramin), naročito ukoliko imaju malu terapijsku širinu (kao što su flekainid, propafenon i metoprolol).

Oralni kontraceptivi i drugi steroidi

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da duloksetin ne indukuje katalitičku aktivnost CYP3A. Specifična *in vivo* ispitivanja interakcija nisu sprovedena.

Antikoagulansi i antitrombocitni lijekovi

Treba biti oprezan kada se duloksetin kombinuje sa oralnim antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima zbog povećanja potencijalnog rizika pojave krvarenja koje je posljedica farmakodinamske interakcije. Takođe, povećanje vrijednosti INR je prijavljeno pri istovremenoj primjeni duloksetina sa varfarinom. Međutim, istovremena primjena duloksetina sa varfarinom tokom postignute ravnotežne koncentracije u plazmi kod zdravih dobrovoljaca, kao dio ispitivanja kliničke farmakologije, nije doveo do klinički značajne promjene INR u odnosu na početne vrijednosti, niti u farmakokinetici R- ili S-varfarina.

Efekti drugih lijekova na duloksetin

Antacidi i H₂ antagonisti: Istovremena primjena duloksetina sa antacidima koji sadrže aluminijum i magnezijum, ili sa famotidinom, nije imala značajan efekat na nivo ili stepen resorpcije duloksetina nakon primjene oralne doze od 40 mg.

Induktori CYP1A2: Populacione farmakokinetičke analize pokazale su da pušači imaju skoro 50% niže koncentracije duloksetina u plazmi u poređenju sa nepušačima.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Fertilitet

U ispitivanjima na životinjama, duloksetin ne utiče na fertilitet muškaraca, dok su se efekti kod žena javljali samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost.

Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri nivoima sistemske izloženosti duloksetinu (PIK) nižim od maksimalne kliničke izloženosti (vidjeti dio 5.3).

Dva velika opservacijska ispitivanja ne ukazuju na povećan ukupan rizik od velikih (major) urođenih malformacija (jedno ispitivanje provedeno u SAD-u koje je obuhvatilo 2500 novorođenčadi izložene duloksetinu tokom prvog tromjesečja trudnoće i jedno ispitivanje provedeno u EU-u koje je obuhvatilo 1500 novorođenčadi izložene duloksetinu tokom 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. nedelja gestacije do poroda) bila je povezana sa 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. nedelja 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 poslijeporodajnog krvarenja nakon izlaganja duloksetinu unutar mjesec dana prije poroda.

Epidemiološki podaci pokazuju da primjena lijekova iz grupe SSRI tokom trudnoće, a posebno tokom kasne trudnoće, može povećati rizik pojave perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (PPHN). Iako nije bilo studija koje su ispitivale povezanost plućne hipertenzije kod novorođenčadi sa terapijom lijekovima iz grupe SSRI, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti kod primjene duloksetina kada se uzme u obzir njegov mehanizam dejstva (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina).

Kao i kod drugih serotonergičkih lijekova, apstinencijalni simptomi se mogu javiti kod novorođenčeta nakon što je majka koristila duloksetin neposredno prije porođaja. Apstinencijalni simptomi koji su primijećeni tokom terapije duloksetinom mogu uključivati hipotoniju, tremor, nervozu praćenu nervoznim drhtajima, poteškoće pri hranjenju, respiratorni distres i konvulzije. Većina slučajeva je prijavljena bilo na rođenju ili nakon nekoliko dana od rođenja.

Duloksetin treba primjenjivati u trudnoći samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus. Žene treba savjetovati da obavijeste svoga ljekara ukoliko zatrudne, ili namjeravaju da ostanu u drugom stanju tokom terapije.

Dojenje

Duloksetin se veoma slabo izlučuje u mlijeku dojilja na osnovu studije na 6 dojilja u periodu laktacije koje nisu dojile svoju djecu. Procijenjena dnevna doza izražena u mg/kg tjelesne mase koju bi novorođenče primilo preko mlijeka je približno 0.14% doze primijenjene kod majke (vidjeti dio 5.2). Kako bezbjednost primjene duloksetina kod novorođenčadi nije poznata, primjena duloksetina tokom perioda dojenja se ne preporučuje.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

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

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama. Primjena duloksetina može dovesti do sedacije i vrtoglavice. Pacijente treba savjetovati da ukoliko osjete sedaciju ili vrtoglavicu treba da izbjegavaju potencijalno opasne situacije, kako što su upravljanje vozilom i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a) Sažetak bezbjednosnog profila

Najčešće zabilježena neželjena dejstva kod pacijenata na terapiji lijekom Taita su mučnina, glavobolja, suva usta, pospanost i vrtoglavica. Većina čestih neželjenih reakcija je bila blaga do umjerena; obično su se javljala rano na početku terapije i većina je imala tendenciju da prolazi čak i pošto je terapija nastavljena.

b) Tabelirani sažetak neželjenih reakcija

Tabela 1 daje prikaz neželjenih reakcija dobijenih iz spontanijh prijava i placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja

Tabela 1: Neželjene reakcije

Procjena učestalosti: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva prikazana su po opadajućoj ozbiljnosti.

Veoma česta ($> 1/10$)	Česta ($> 1/100$, $< 1/10$)	Manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rijetka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Veoma rijetka ($< 1/10000$)
<i>Infekcije i infestacije</i>				
		Laringitis		
<i>Imunološki poremećaji</i>				
			Anafilaktičke reakcije, hipersenzitivnost	
<i>Endokrinološki poremećaji</i>				
			Hipotiroidizam	
<i>Metabolički i nutritivni poremećaji</i>				
	Oslabljen apetit	Hiperglikemija (naročito kod pacijenata sa dijabetesom)	Dehidracija, hiponatremija, SIADH ⁶	
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>				
	Insomnija, agitacija, smanjenje libida, anksioznost, poremećaji orgazma, nenormalni snovi	Suicidalne misli ^{5,7} poremećaji spavanja, bruksizam, dezorijentacija, apatija	Suicidalno ponašanje ^{5,7} manija, halucinacije, agresija i bijes ⁴	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja, pospanost	Omaglica, letargija, tremor (drhtavica), parestezija	Mioklonus, akatizija ⁷ , nervoza, poremećaji pažnje, disgezija, diskinezija, sindrom nemirnih nogu, loš kvalitet sna	Serotoninski sindrom ⁶ , konvulzije ¹ , psihomotorni nemir ⁶ , ekstrapiramidalni simptomi ⁶	
<i>Poremećaji na nivou oka</i>				
	Nejasan vid	Midrijaza, poremećaji vida	Glaukom	
<i>Poremećaji na nivou uha i labirinta</i>				
	Tinitus ¹	Vertigo, bol u uhu		
<i>Kardiološki poremećaji</i>				
	Palpitacije	Tahikardija, supraventrikularna aritmija, uglavnom atrijalna fibrilacija		
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Povećanje krvnog pritiska, crvenilo lica	Sinkopa ² , hipertenzija ^{3,7} , ortostatska hipotenzija ² , periferna hladnoća	Hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	Zijevanje	Stezanje u grlu, epistaksa	Intersticijska plućna bolest ¹⁰ Eozinofilna pneumonija ⁶	

<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Mučnina, suva usta	Opstipacija, proliv, abdominalni bol, povraćanje, dispepsija, gasovi	Gastrointestinalno krvarenje ⁷ , gastroenteritis, podrigivanje, gastritis, disfagija	Stomatitis, hematohezija, zadah iz usta, mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				
		Hepatitis ³ , povećanje enzima jetre (ALT, AST, alkalna fosfataz), akutno oštećenje jetre	Hepatična insuficijencija ⁶ , žutica ⁶	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	Pojačano znojenje, osip	Noćno znojenje, urtikarija, kontaktni dermatitis, hladan znoj, reakcije fotosenzitivnosti, povećana sklonost ka stvaranju modrica	<i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom ⁶ , angioneurotski edem ⁶	kutani vaskulitis
<i>Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog tkiva</i>				
	Mišićno-skeletni bol, spazam mišića	Mišićna ukočenost, grčevi u mišićima	Trizmus	
<i>Renalni i urinarni poremećaji</i>				
	Dizurija, polakiurija	Retencija urina, odlaganje mokrenja, nokturija, poliurija, smanjenje protoka urina	Nenormalan miris urina	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke</i>				
	Eretilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, odložena ejakulacija	Ginekološko krvarenje, menstrualni poremećaji, seksualna disfunkcija, testikularni bol	Simptomi menopauze, galaktoreja, hiperprolaktinemija poslijeporođajno krvarenje ⁶	
<i>Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene</i>				
	Padovi ⁸ , slabost	Bol u grudima ⁷ , osjećaj nelagodnosti, osjećaj hladnoće, žeđ, jeza, slabost, osjećaj toplote, poremećaj hoda		
<i>Laboratorijska ispitivanja</i>				
	Smanjenje tjelesne težine	Povećanje tjelesne težine, povećanje aktivnosti kreatin fosfokinaze, povećanje nivoa kalijuma u krvi	Povećanje nivoa holesterola u krvi	

¹ Slučajevi konvulzija i tinitusa su takođe prijavljeni nakon prekida terapije.

² Slučajevi ortostatske hipotenzije i sinkope bili su prijavljeni naročito na početku terapije.

³ Vidjeti dio 4.4.

⁴ Slučajevi agresije i bijesa su prijavljeni posebno na početku terapije ili nakon prekida terapije.

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

⁶ Procijenjena učestalost neželjenih dejstava u postmarketinškom ispitivanju; nisu zabilježena u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Bez statistički značajne razlike u odnosu na placebo.

⁸ Padovi su mnogo češći kod starijih pacijenata (više od 65 godina starosti).

⁹ Učestalost procijenjena na temelju svih podataka iz kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Procijenjena učestalost nuspojava prijavljenih tijekom placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja.

c) Opis odabranih neželjenih reakcija

Prekid terapije duloksetinom (posebno ako je iznenadan) obično dovodi do apstinencijalnih simptoma. Omaglica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije ili osjećaj sličan električnom šoku, posebno u glavi), poremećaj spavanja (uključujući nesanicu i intenzivne snove), slabost, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mijalgija, iritabilnost, proliv, hiperhidroza i vertigo su najčešće prijavljivana neželjena dejstva.

Generalno, kod lijekova iz grupe SSRI i SNRI, ova neželjena dejstva bila su blaga do umjerena i samoograničavajuća, a kod nekih pacijenata ona mogu biti ozbiljna i/ili produžena. Zbog toga se savjetuje da se terapija duloksetinom postepeno prekida kada više nije potrebna, tako što se doza postepeno smanjuje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Tokom 12-nedjeljne akutne faze tri klinička ispitivanja duloksetina kod pacijenata sa dijabetičnim neuropatskim bolom, primjećeno je malo, ali statistički značajno, povećanje nivoa glukoze u uslovima gladovanja. HbA_{1c} je bio stabilan i kod pacijenata koji su liječeni duloksetinom i kod pacijenata koji su primali placebo. U produženoj fazi ovih ispitivanja, koja je trajala do 52 nedjelje, javilo se povećanje HbA_{1c} kako kod ispitanika na duloksetinu, tako i kod onih u kontrolnoj grupi, pri čemu je srednje povećanje bilo 0.3% veće u grupi koja je primala duloksetin. Takođe je došlo i do malog povećanja nivoa glukoze u krvi u uslovima gladovanja i ukupnog holesterola kod pacijenata koji su liječeni duloksetinom, dok su laboratorijski testovi pokazali malo sniženje kod ispitanika u kontrolnoj grupi.

Srčana frekvenca-korigovani QT interval kod pacijenata koji su liječeni duloksetinom nije se razlikovao od pacijenata u placebo grupi. Nisu uočene klinički značajne razlike za QT, PR, QRS, ili QTcB mjerenja između pacijenata koji su liječeni duloksetinom i pacijenata koji su primali placebo.

d) Pedijatrijska populacija

Ukupno je 509 pedijatrijskih pacijenata starosti od 7 do 17 godina, sa ozbiljnom depresijom i 241 pedijatrijski pacijent, starosti od 7 do 17 godina, sa generalizovanim anksioznim poremećajima liječeno duloksetinom u kliničkim ispitivanjima. Profil neželjenih dejstava duloksetina kod djece i adolescenata je bio veoma sličan onome kod odraslih.

Kod 467 pedijatrijskih pacijenata koji su na početku kliničkog ispitivanja randomizirani na duloksetin je zabilježeno smanjenje tjelesne mase za 0.1 kg nakon 10 nedjelja, u poređenju sa prosječnim smanjenjem tjelesne mase od 0.9 kg kod 353 pacijenata u placebo grupi. Nakon produženog perioda od 4-6 mjeseci, kod većine ovih pacijenata zabilježen je trend oporavka do očekivane tjelesne težine u procentima u odnosu na početne vrijednosti na osnovu populacionih podataka za njihove vršnjake po polu i uzrastu.

U ispitivanjima u trajanju do 9 mjeseci, ukupno prosječno smanjivanje tjelesne visine od 1% (smanjivanje od 2% kod djece od 7 do 11 godina i povećavanje od 0.3% kod adolescenata od 12 do 17 godina starosti) je uočeno kod pedijatrijskih pacijenata koji su liječeni duloksetinom (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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 Mladenovića 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, primijenjenog samostalno ili u kombinaciji sa drugim lijekovima. Bilo je fatalnih ishoda, uglavnom primjenom više lijekova, ali takođe i pri primjeni samog duloksetina u dozi od oko 1000 mg. Znaci i simptomi predoziranja (kada je duloksetin primijenjen sam ili u kombinaciji sa drugim lijekovima) uključuju pospanost, komu, serotoniniski sindrom, konvulzije, povraćanje i tahikardiju.

Specifični antidot za duloksetin ne postoji, ali ukoliko se javi serotoniniski sindrom, treba razmotriti primijenu specifične terapije (kao sa ciproheptadinom i/ili kontrolu tjelesne temperature). Disajne puteve treba održavati prohodnim. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija zajedno sa odgovarajućim simptomatskim i suportivnim mjerama. Lavaža želuca može biti indikovana ukoliko se obavi ubrzo nakon oralnog uzimanja ili kod simptomatskih pacijenata. Aktivni uglj može biti koristan u ograničavanju resorpcije. Duloksetin ima veliki volumen distribucije pri čemu forsirana diureza, hemoperfuzija i perfuzija izmjenom najvjerovatnije neće biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: ostali antidepresivi
ATC kod: N06AX21

Mehanizam dejstva

Duloksetin je kombinovani inhibitor preuzimanja serotonina (5-HT) i noradrenalina (NA). Slabo inhibira preuzimanje dopamina i nema značajan afinitet za histaminergičke, dopaminergičke, holinergičke i adrenergičke receptore. Duloksetin dozno-zavisno povećava ekstracelularne koncentracije serotonina i noradrenalina u različitim dijelovima mozga kod životinja.

Farmakodinamska dejstva

Duloksetin normalizuje prag tolerancije bola kod nekoliko predkliničkih modela neuropatskog i inflamatornog bola kao i kod ublaženog bola na modelu ponašanja sa perzistentnim bolom. Vjeruje se da je inhibitorno dejstvo duloksetina na bol rezultat potenciranja nishodnih inhibitornih puteva bola u centralnog nervnog sistema.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Teška depresija

Duloksetin je ispitan u kliničkoj studiji koja je uključivala 3158 pacijenata (1285 pacijentovih godina izloženosti lijeku) u skladu sa DSM-IV kriterijumom za tešku depresiju. Efikasnost duloksetina u preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno je dokazana u tri od tri randomizovane, dvostruko slijepa, placebo kontrolisane studije sa fiksnom dozom u akutnoj fazi kod odraslih osoba sa teškom depresijom liječenim u kućnim uslovima. Efikasnost duloksetina je dokazana pri dnevnim dozama između 60 i 120 mg u pet od ukupno sedam randomizovanih, dvostruko slijepih, placebo kontrolisanih studija u akutnoj fazi kod odraslih osoba sa teškom depresijom, liječenim u kućnim uslovima sa fiksnim dozama lijeka.

Duloksetin je pokazao statističku superiornost u odnosu na placebo mjereno poboljšanjem u ukupnom skorom od 17 tačaka prema Hamiltonovoj skali (HAM-D) rangiranja depresije (uključujući i emocionalne i somatske simptome depresije). Terapijski odgovor i stepen remisije su takođe bili statistički značajno viši sa duloksetinom u poređenju sa placebom. Samo mali broj pacijenata, uključenih u pilot studiju je imalo tešku depresiju (osnovna vrijednost HAM-D >25).

U otvorenoj studiji prevencije relapsa, pacijenti koji su reagovali na 12 nedjelja akutne terapije duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno su bili randomizovani u dvije grupe, duloksetin 60 mg jednom dnevno ili placebo tokom narednih 6 mjeseci. Duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno je pokazao statistički značajnu superiornost u poređenju sa placebom ($p = 0.004$) mjereno u odnosu na prevenciju relapsa depresije preko vremena relapsa. Incidenca relapsa tokom 6-mjesečnog dvostruko slijepog, perioda praćenja je bila 17% i 29% za duloksetin odnosno placebo.

Za vrijeme placebo-kontrolisanog, dvostruko slijepog liječenja u trajanju od 52 nedjelje, kod pacijenata na terapiji duloksetinom, sa rekurentnom teškom depresijom, je zabilježen značajno duži period bez simptoma ($p < 0.001$) u odnosu na pacijente u placebo grupi. Kod svih pacijenata je predhodno postignut terapijski odgovor na duloksetin tokom terapije duloksetinom (u trajanju od 28 do 34 nedjelje) pri dozama od 60 do 120 mg dnevno. Tokom 52-nedjeljne placebo-kontrolisane dvostruko slijepe faze, kod 14.4% pacijenata na duloksetinu, odnosno, kod 33.1% u placebo grupi je zabilježeno ponovno javljanje simptoma depresije ($p < 0.001$).

Efekat duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata sa depresijom (starijih od 65 godina) je posebno ispitivan u studiji koja je pokazala statistički značajnu razliku u smanjenju HAM-D17 skora kod pacijenata na duloksetinu u poređenju sa placebom. Tolerancija na duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata je odgovarala onoj kod mlađih odraslih osoba. Međutim, podaci dobijeni kod starijih osoba izloženih maksimalnoj dozi (120 mg dnevno) su ograničeni, pa se zbog toga preporučuje oprez prilikom liječenja ove starosne grupe pacijenata.

Generalizovani anksiozni poremećaj

Duloksetin je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo u pet od pet studija uključujući četiri randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane akutne studije i prevenciju relapsa kod odraslih osoba sa generalizovanim anksioznim poremećajem.

Duloksetin je pokazao statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo mjereno prema napretku prema Hamiltonovoj skali (HAM-D) rangiranja depresije i prema Sheehan skali invaliditeta (SDS) globalnog smanjenja opšte funkcionalnosti. Terapijski odgovor i stepen remisije su takođe bili statistički značajno veći sa duloksetinom u odnosu na placebo. Duloksetin je pokazao rezultate efikasnosti koji su bili uporedivi sa venlafaksinom u smislu poboljšanja HAM-A ukupnog skora.

U otvorenoj preventivnoj studiji recidiva depresije, pacijenti koji su reagovali na šestomjesečnu akutnu terapiju duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno randomizovani su u dvije grupe: duloksetin 60 mg jednom dnevno ili placebo tokom narednih 6 mjeseci. Duloksetin u dozi 60 mg do 120 mg jednom dnevno je pokazao statistički značajnu superiornost u poređenju sa placebom ($p < 0.001$) u prevenciji recidiva depresije mjereno preko vremena do pojave recidiva. Incidenca pojave recidiva tokom 6 mjeseci dvostruko slijepog, perioda praćenja je bila 14% za duloksetin, odnosno, 42% za placebo.

Efikasnost duloksetina u dozi od 30 do 120 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata (> 65 godina) sa generalizovanim anksioznim poremećajem je ispitivana u studiji koja je pokazala statistički značajno poboljšanje u ukupnom HAM-A skoru kod pacijenata na duloksetinu u poređenju sa placebo grupom. Efikasnost i bezbjednost duloksetina u dozi od 30 do 120 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem bili su slični onima kod mlađih odraslih pacijenata. Podaci o starijim pacijentima izloženim maksimalnoj dozi (120 mg dnevno) su ograničeni, pa se savjetuje oprez tokom primjene ove doze lijeka kod starijih pacijenata.

Dijabetični periferni neuropatski bol

Efikasnost duloksetina u terapiji dijabetičnog neuropatskog bola je ustanovljena u 2 randomizovane, dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije u trajanju od 12 nedjelja, sa fiksnom dozom kod odraslih osoba (22 do 88 godina) koji su imali dijabetični neuropatski bol tokom najmanje 6 mjeseci. Pacijenti koji su ispunjavali dijagnostički kriterijum za tešku depresiju su isključeni iz ovih ispitivanja. Primarni cilj mjerenja je bio srednja vrijednost prosječnog 24-časovnog bola tokom nedjelju dana, koje su pacijenti sakupljali i bilježili u dnevniku prema Likert skali od 11 tačaka.

U obje studije, duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno i 60 mg dva puta dnevno, je značajno smanjio bol u poređenju sa placebom. Efekat se kod nekih pacijenata javio u prvoj nedjelji terapije. Razlika u prosječnom poboljšanju između ove dvije aktivno ispitivane grupe nije bila značajna. Najmanje 30% ublaženog bola je zapaženo kod približno 65% pacijenata liječenih duloksetinom u odnosu na 40% onih koji su primali placebo. Odgovarajuće vrijednosti za najmanje 50% smanjenja bola su bile 50%, odnosno, 26%. Stepem kliničkog odgovora (50% ili veće poboljšanje stanja) je bio analiziran u odnosu na to da li je pacijent osjetio pospanost tokom terapije ili ne. Kod pacijenata koji nisu osjećali pospanost, klinički odgovor je postignut kod 47% pacijenata na duloksetinu i 27% pacijenata u placebo grupi. Stepem kliničkog odgovora kod pacijenata koji su osjećali pospanost je bio 60% kod onih na duloksetinu i 30% u placebo grupi. Pacijenti kod kojih nije došlo do smanjenja intenziteta bola za 30% tokom 60 dana terapije su imali male izgleda da dostignu ovaj nivo tokom dalje terapije.

U otvorenoj, dugoročnoj nekontrolisanoj studiji, ublažavanje bola kod pacijenata koji su reagovali na 8-nedjeljnu akutnu terapiju duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno se održavalo tokom narednih 6 mjeseci, mjereno promjenom 24-časovnog bola metodom „Brief Pain Inventory (BPI)“.

Pedijatrijska populacija

Duloksetin nije ispitan kod pacijenata uzrasta mlađih od 7 godina. Dvije randomizovane, dvostruko slijepe, paralelne kliničke studije su sprovedene sa 800 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 7 do 17 godina sa teškom depresijom (vidjeti dio 4.2). Ove dvije studije su obuhvatile 10-nedjeljnu placebo i aktivnu (fluoksetin) kontrolisanu akutnu fazu, poslije čega je slijedilo aktivno kontrolisano 6-mjesečno produženo liječenje. Ni terapija duloksetinom (30 do 120 mg) ni aktivno kontrolisana grupa na fluoksetinu (u dozi od 20 do 40 mg) se statistički nisu razlikovale od placeba u pogledu promjena od početnih do krajnjih vrijednosti Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) ukupnog skora. Prekid terapije zbog pojave neželjenih dejstava je bio češći kod pacijenata na duloksetinu u poređenju sa fluoksetinom, uglavnom zbog pojave mučnine. Za vrijeme 10-nedjeljnog akutnog perioda liječenja, zabilježeno je suicidalno ponašanje (kod duloksetina 0/333 (0%), fluoksetina 2/225 (0.9%) i kod placebo grupe 1/220 (0.5%)). Za vrijeme cijele studije u trajanju od 36 nedjelja, kod 6 od 333 pacijenata koji su u početku randomizirani na duloksetin i kod 3 od 225 na fluoksetinu zabilježeno je suicidalno ponašanje (incidenca izloženosti je iznosila 0.039 neželjenih dejstava po pacijent godini u duloksetin grupi i 0.026 u fluoksetin grupi). Pored toga, kod jednog pacijenta koji je prebačen iz placebo grupe na duloksetin primjećeno je suicidalno ponašanje tokom primjene duloksetina.

Randomizovana dvostruko slijepa, placebo kontrolisana studija sprovedena je na 272 pacijenta starosti 7-17 godina koji su imali generalizovani anksiozni poremećaj. Studija je uključila 10-nedjeljnu placebo kontrolisanu akutnu fazu poslije koje je slijedilo produženo liječenje u trajanju od 18 nedjelja. Primjenjen je fleksibilan dozni režim koji je dozvoljavao sporo povećanje doze sa 30 mg jednom dnevno do većih doza (najviše 120 mg jednom dnevno). Liječenje duloksetinom pokazalo je statistički značajno veće poboljšanje simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja mjereno prema PARS težini simptoma generalizovanog anksioznog poremećaja (prosječna razlika između duloksetina i placeba bila je 2.7 poena (95% CI 1.3-4.0) nakon 10 nedjelja liječenja. Održavanje ovog efekta nije procijenivano. Nije bilo statistički značajnih razlika u prekidu liječenja zbog neželjenih dejstava između grupa koje su dobile duloksetin ili placebo u 10-nedjeljnom liječenju akutne faze bolesti. Dva pacijenta, koja su prebačena iz placebo grupe u grupu liječenu duloksetinom poslije akutne faze, pokazala su samoubilačko ponašanje dok su koristili duloksetin u produženoj fazi. Nije se mogao izvesti odgovarajući zaključak o odnosu koristi i rizika u ovoj starosnoj grupi (vidjeti takođe dijelove 4.2 i 4.8).

Evropska Agencija za lijekove odustala je od obaveze da se prilože rezultati sa primjenom duloksetina kod svih podgrupa pedijatrijskih pacijenata u liječenju teške depresije, dijabetičnog neuropatskog bola i generalizovanog anksioznog poremećaja. Vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni lijeka.

5.2. Farmakokinetički podaci

Duloksetin se primjenjuje kao jedan enantiomer. Duloksetin se u velikoj mjeri metaboliše pomoću oksidativnih enzima (CYP1A2 i polimorfnog CYP2D6), a poslije konjugacijom. Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku varijabilnost kod različitih osoba (generalno 50-60%), djelimično zbog pola, starosti, pušačkog statusa i CYP2D6 metaboličkog statusa.

Resorpcija

Duloksetin se dobro resorbuje nakon oralne primjene, i postiže maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) 6 sati nakon primjene. Apsolutna oralna bioraspodivnost duloksetina je u rasponu od 32% do 80% (prosječno 50%). Hrana produžava vrijeme do postizanja maksimalne koncentracije sa 6 na 10 sati i neznatno smanjuje stepen resorpcije (približno 11%). Ove promjene nemaju klinički značaj.

Distribucija

Duloksetin se oko 96% vezuje za proteine plazme. Duloksetin se vezuje i za albumin i za alfa₁-kiselu glikoprotein. Insuficijencija bubrega i jetre ne utiče na vezivanje za proteine.

Biotransformacija

Duloksetin se u velikoj mjeri metaboliše i metaboliti se uglavnom izlučuju urinom. Oba citohroma, P450-2D6 i 1A2 katalizuju formiranje dva glavna metabolita, glukuronidni konjugat 4-hidroksi-duloksetina i sulfatni konjugat 5-hidroksi, 6-metoksi-duloksetina. Na osnovu *in vitro* studija, smatra se

da su cirkulišući metaboliti duloksetina farmakološki neaktivni. Farmakokinetika duloksetina nije posebno ispitivana kod pacijenata koji spadaju u grupu onih čiji CYP2D6 pokazuje spor metabolizam. Ograničeni podaci pokazuju da su nivoi duloksetina u plazmi veći kod ovih pacijenata.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije duloksetina varira od 8 do 17 sati (prosječno 12 sati). Poslije intravenske doze klirens duloksetina iz plazme varira od 22 L/h do 46 L/h (prosječno 36 L/h). Nakon oralne doze plazma klirens duloksetina varira od 33 do 261 L/h (prosječno 101 L/h).

Posebne populacije

Pol

Farmakokinetičke razlike su ustanovljene između muškaraca i žena (plazma klirens je približno 50% niži kod žena). Na osnovu presjeka raspona u kojima se kreću vrijednosti klirensa, farmakokinetičke razlike zasnovane na polu ne idu u prilog preporuci da se koristi manja doza kod žena.

Starost

Farmakokinetičke razlike su ustanovljene između mlađih i starijih žena (≥ 65 godina) (PIK se povećava za oko 25%, a poluvrijeme eliminacije je oko 25% duže kod starijih), iako intenzitet ovih promjena nije dovoljan da opravda prilagođavanje doziranja. Kao opšta preporuka, savjetuje se oprez u terapiji starijih osoba (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Renalna insuficijencija

Pacijenti u terminalnoj fazi bubrežne insuficijencije koji su na dijalizi imaju 2 puta veće vrijednosti C_{max} duloksetina i PIK vrijednosti u odnosu na zdrave osobe. Farmakokinetički podaci o duloksetinu su ograničeni kod pacijenta sa blagom ili umjerenom bubrežnom insuficijencijom.

Insuficijencija jetre

Umjereno oboljenje jetre (Child-Pugh klasa B) utiče na farmakokinetiku duloksetina. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, klirens duloksetina iz plazme bio je 79% slabiji, terminalno poluvrijeme eliminacije je bilo 2.3 puta duže, a PIK 3.7 puta veći kod pacijenata sa umjerenim oboljenjem jetre. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije proučavana kod pacijenta sa blagom ili ozbiljnom insuficijencijom jetre.

Dojilje

Izlučivanje duloksetina je ispitivano kod 6 dojilja, najmanje 12 nedjelja postpartalno. Duloksetin je otkriven u mlijeku dojilja, pri čemu ravnotežne koncentracije u mlijeku iznose jednu četvrtinu onih u plazmi. Koncentracija duloksetina u mlijeku dojilja je približno 7 μg dnevno, pri dozi od 40 mg dva puta dnevno. Laktacija ne utiče na farmakokinetiku duloksetina.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika duloksetina je kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 7 do 17 godina sa teškom depresijom, nakon primjene oralne doze od 20 do 120 mg jednom dnevno, procijenjena na osnovu analize podataka dobijenih u tri studije. Na osnovu predviđenog modela, koncentracija duloksetina u plazmi u ravnotežnom stanju kod pedijatrijskih pacijenata odgovara rasponu koncentracija zabilježenih kod odraslih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Duloksetin nije pokazao genotoksičnost u standardnoj grupi testova ni karcinogenost kod pacova.

Multinuklearne ćelije su primjećene u jetri u odsustvu drugih histopatoloških promjena u studiji karcinogenosti kod pacova. Mehanizam nastanka i klinički značaj nisu poznati. Ženke miševa koje su primale duloksetin tokom 2 godine imale su povećanu incidenciju hepatocelularnih adenoma i karcinoma samo pri visokim dozama (144 mg/kg dnevno), ali se smatralo da je ovo sekundarna posljedica indukcije mikrozoma jetre. Značaj ovih podataka dobijenih na miševima kod ljudi nije poznat. Ženke pacova koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dnevno) prije i tokom parenja i rane trudnoće su manje unosile hranu i imale manju tjelesnu težinu, poremećaj estrogenog ciklusa, smanjenje indeksa živorođenih i preživljavanje potomaka i zaostajanje u razvoju potomstva pri nivoima sistemske izloženosti za koje je procijenjeno da čine maksimalnu kliničku izloženost (PIK). U embriotoksičnoj studiji na zečevima, primijećena je viša incidenca kardiovaskularnih i skeletnih malformacija pri nivoima sistemske izloženosti ispod maksimalne kliničke izloženosti (PIK). Nije bilo

deformacija u drugoj studiji sa većim dozama u kojoj je korišćena druga so duloksetina. U prenatalnim/postnatalnim studijama toksičnosti kod pacova, primjena duloksetina je izazvala neželjeni poremećaj ponašanja mladunaca pri izloženosti manjoj od maksimalne kliničke izloženosti (PIK).

Studije kod mladih pacova su otkrile prolazni uticaj na ponašanje, kao i značajno smanjenje tjelesne težine i uzimanja hrane; indukciju enzima jetre i hepatocelularnu vakuolizaciju u dozama od 45 mg/kg/dnevno. Profil opšte toksičnosti duloksetina kod mladunaca pacova bio je sličan kao kod odraslih pacova. Određena je koncentracija lijeka koja ne izaziva neželjena dejstva i ona iznosi 20 mg/kg/dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

TAITA, gastrotrezistentna kapsula, tvrda, 30 mg.

Sastav sadržaja kapsule: hidroksipropilceluloza; hipromeloza; hipromeloza acetatsukcinat; saharoza; šećerne sfere (saharoza, kukuruzni skrob); talk; titan-dioksid (E171)

Sastav kapsule: želatin; indigotine-FD&C Blue2 (E132); titan-dioksid (E171)

TAITA, gastrotrezistentna kapsula, tvrda, 60 mg.

Sastav sadržaja kapsule: hidroksipropilceluloza; hipromeloza; hipromeloza acetatsukcinat; saharoza; šećerne sfere (saharoza, kukuruzni skrob); talk; titan-dioksid (E171)

Sastav kapsule: želatin; indigotine-FD&C Blue2 (E132); gvožđe (III)-oksid, žuti (E172); titan-dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnost

Nema inkompatibilija.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

TAITA, gastrotrezistentna kapsula, tvrda, 30 mg:

PVC/PCTFE/PVC/Al blister.

28 gastrotrezistentnih kapsula, tvrdih.

TAITA, gastrotrezistentna kapsula, tvrda, 60 mg:

PVC/PCTFE/PVC/Al blister.

28 gastrotrezistentnih kapsula, tvrdih.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Hemofarm A.D. Vršac

Beogradski put bb, Vršac

Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm A.D. Vršac

Beogradski put bb, Vršac

Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

TAITA gastrozistentna kapsula, tvrda, 30 mg, 28 kapsula broj: 04-07.3-2-1988/20 od 06.11.2020.

TAITA gastrozistentna kapsula, tvrda, 60 mg, 28 kapsula broj: 04-07.3-2-1989/20 od 06.11.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA:

02. Oktobar 2023.godine