

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Taita[®], 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda
INN: duloksetin

Δ

Taita[®], 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda
INN: duloksetin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži: 30 mg duloksetina (u obliku duloksetin-hidrohlrida).
Jedna gastrozistentna kapsula, tvrda sadrži: 60 mg duloksetina (u obliku duloksetin-hidrohlrida).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: saharoza.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna kapsula, tvrda.

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: tvrde želatinske kapsule, telo bele boje, kapa tamnoplave boje, napunjene peletama skoro bele boje.

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: tvrde želatinske kapsule, telo zelene boje, kapa tamnoplave boje, napunjene peletama skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija teške depresivne epizode.

Terapija bola kod dijabetesne periferne neuropatije.

Terapija generalizovanog anksioznog poremećaja.

Lek Taita je namenjen odraslim osobama.

Za dodatne informacije pogledajte odeljak 5.1

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Teška depresivna epizoda

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 bezbednosti primene u kliničkim ispitivanjima. Međutim, ne postoje klinički dokazi koji ukazuju na to da pacijenti kod kojih nije bilo terapijskog odgovora na inicijalnu preporučenu dozu mogu imati koristi od povećanja doze.

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

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

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 depresivnom epizodom, početna i preporučena doza održavanja je 60 mg jednom dnevno (*pogledati i napred navedeno preporučeno doziranje*).

Za doze do 120 mg dnevno je dokazano da su efikasne i ispitivane su sa stanovišta bezbednosti primene u kliničkim ispitivanjima. Zbog toga, kod pacijenata sa nedovoljnim terapijskim odgovorom na doze od 60 mg, treba razmotriti povećanje doze do 90 mg ili 120 mg. Podešavanje doze treba bazirati na kliničkom odgovoru i podnošljivosti.

Nakon uspostavljanja antidepresivnog odgovora, preporučljivo je nastaviti terapiju još nekoliko meseci, kako bi se izbegla pojava relapsa.

Bol kod dijabetesne periferne neuropatije

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 primenjene u jednakim podeljenim dozama su ispitivane sa stanovišta bezbednosti primene u kliničkim ispitivanjima. Plazma koncentracije duloksetina pokazuju velike interindividualne razlike (*videti odeljak 5.2*). Zbog toga, pojedini pacijenti sa nedovoljnim terapijskim odgovorom na 60 mg mogu imati koristi od veće doze.

Terapijski odgovor treba procenjivati nakon 2 meseca. Mala je verovatnoća da će se kod pacijenata javiti dodatni terapijski odgovor ukoliko je inicijalni bio neadekvatan.

Terapijsku korist treba redovno procenjivati (najmanje svaka tri meseca) (*videti odeljak 5.1*).

Posebne grupe pacijenata

Starije osobe

Nije potrebno podešavati dozu kod starijih pacijenata samo na osnovu njihove starosti. Ipak, kao i prilikom upotrebe drugih lekova, treba biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata, pogotovo sa 120 mg duloksetina dnevno kod teške depresivne epizode ili generalizovanog anksioznog poremećaja, gde su ograničena terapijska iskustva (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Insuficijencija jetre

Duloksetin se ne sme primenjivati kod pacijenata kod kojih je oboljenje jetre napredovalo do insuficijencije jetre (*videti odeljke 4.3 i 5.2*).

Insuficijencija bubrega

Nije potrebno podešavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem bubrežne funkcije (klirens kreatinina od 30 do 80 mL/min). Duloksetin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min; *videti odeljak 4.3*).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin ne treba primenjivati kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina u terapiji teške depresivne epizode usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti (*videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.1*).

Bezbednost i efikasnost primene duloksetina u terapiji generalizovanog anksioznog poremećaja kod dece uzrasta 7-17 godina nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8, 5.1 i 5.2.

Nije dokazana bezbednost i efikasnost primene duloksetina u terapiji bola kod dijabetesne periferne neuropatije. Nema dostupnih podataka.

Prekid terapije

Nagli prekid terapije treba izbegavati. Kada se prekida terapija duloksetinom, dozu treba postepeno smanjivati tokom perioda od najmanje 1 do 2 nedelje kako bi se smanjio rizik od pojave simptoma obustave (*videti odeljke 4.4 i 4.8*). Ukoliko se pojave simptomi intolerancije nakon smanjenja doze ili prekida terapije, treba razmotriti ponovno uvođenje prethodno propisane doze. Nakon toga, lekar može nastaviti sa smanjenjem doze, ali ono mora biti još postepenije.

Način primene

Oralna primena.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci u leku navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena primena duloksetina sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamino-oksidade (MAOI) je kontraindikovana (*videti odeljak 4.5*).

Oboljenje jetre koje dovodi do insuficijencije jetre (*videti odeljak 5.2*).

Duloksetin ne treba primenjivati u kombinaciji sa fluvoksaminom, ciprofloksacinom ili enoksacinom (snažnim CYP1A2 inhibitorima), pošto dolazi do porasta plazma koncentracije duloksetina (*videti odeljak 4.5*).

Teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina < 30 mL/min) (*videti odeljak 4.4*).

Započinjanje terapije duloksetinom je kontraindikovano kod pacijenata sa neregulisanom hipertenzijom, s obzirom da duloksetin može izložiti pacijenta potencijalnom riziku od hipertenzivne krize (*videti odeljke 4.4 i 4.8*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Manija i konvulzije

Duloksetin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa istorijom manije ili dijagnozom bipolarnog poremećaja i/ili konvulzija.

Midrijaza

Midrijaza je uočena prilikom primene duloksetina, zbog čega se savetuje oprez prilikom propisivanja duloksetina pacijentima sa povišenim intraokularnim pritiskom ili onima kod kojih postoji rizik od pojave akutnog glaukoma zatvorenog ugla.

Krvni pritisak i srčana frekvencija

Kod nekih pacijenata primena duloksetina je bila povezana sa povećanjem krvnog pritiska i klinički značajnom hipertenzijom. Razlog tome može biti noradrenergičko dejstvo duloksetina. Prijavljeni su slučajevi hipertenzivne krize prilikom primene duloksetina, posebno kod pacijenata sa već postojećom hipertenzijom. S toga, kod pacijenata sa hipertenzijom u istoriji bolesti i/ili srčanim oboljenjem preporučuje se praćenje krvnog pritiska, pogotovo tokom prvog meseca terapije. Treba biti obazriv prilikom primene

duloksetina kod pacijenata čije stanje može biti kompromitovano povećanjem srčane frekvence ili krvnog pritiska. Treba takođe biti obazriv prilikom primene duloksetina sa lekovima koji usporavaju njegov metabolizam (*videti odeljak 4.5*). Kod pacijenata kod kojih dođe do kontinuiranog povišenja krvnog pritiska tokom terapije duloksetinom, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili postepenog prekida terapije (*videti odeljak 4.8*). Kod pacijenata sa neregulisanom hipertenzijom terapiju duloksetinom ne treba započinjati (*videti odeljak 4.3*).

Bubrežna insuficijencija

Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom na hemodijalizi dolazi do povećanja plazma koncentracije duloksetina (klirens kreatinina < 30 mL/min). *Videti odeljak 4.3. za primenu lekova kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom. Videti odeljak 4.2. za primenu lekova kod pacijenata sa blagim do umerenim poremećajem bubrežne funkcije.*

Serotoninski sindrom

Kao i usled primene drugih serotoninskih lekova, primena duloksetina može dovesti do pojave serotoninskog sindroma, stanja potencijalno opasnog po život, naročito kod istovremene primene sa drugim serotoninskim lekovima (uključujući SSRI- eng. *Selective serotonin reuptake inhibitor*, SNRI- eng. *Serotonin and Norepinephrine reuptake inhibitor*, triciklične antidepresive ili triptane), sa lekovima koji ometaju metabolizam serotonina poput MAO inhibitora ili antipsihoticima ili drugim antagonistima dopamina koji mogu uticati na sistem serotoninskih neurotransmitera (*videti odeljke 4.3 i 4.5*).

Simptomi serotoninskog sindroma mogu obuhvatiti promenu mentalnog statusa (npr. agitaciju, halucinacije, komu), autonomne poremećaje (npr. tahikardiju, promenljiv krvni pritisak, hipertermiju), neuromišićne aberacije (npr. hiperrefleksiju, inkoordinaciju) i/ili gastrointestinalne simptome (npr. nauzeju, povraćanje, dijareju).

Ukoliko je klinički opravdana, istovremena primena duloksetina i drugih serotoninskih lekova koji mogu uticati na serotoninski i/ili dopaminergički sistem neurotransmitera, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, naročito na početku terapije i pri povećanju doze leka.

Kantarion

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

Suicid

Teška depresivna epizoda i generalizovani anksiozni poremećaj: Depresija je povezana sa povećanim rizikom od pojave suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (događaja povezanih sa suicidom). Taj rizik postoji sve dok ne dođe do značajne remisije. S obzirom na mogućnost izostanka poboljšanja tokom prvih nekoliko nedelja 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 lečenje propisuje duloksetin, takođe mogu biti povezana sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa suicidom. Uz to, ta stanja mogu biti udružena sa teškom depresivnom epizodom. Iste mere predostrožnosti tokom terapije pacijenata sa teškom depresivnom epizodom treba primeniti prilikom terapije pacijenata sa drugim psihijatrijskim poremećajima.

Pacijenti sa istorijom događaja povezanih sa suicidom ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih misli pre započinjanja terapije, su pod većim rizikom od pojave suicidalnih misli ili suicidalnog ponašanja, pa ih treba pažljivo pratiti tokom terapije. Meta-analiza placebo-kontrolisanog kliničkog ispitivanja antidepresivnih lekova kod psihijatrijskih poremećaja je pokazala povećan rizik od pojave suicidalnog ponašanja pri primeni antidepresiva u poređenju sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli i suicidalnog ponašanja tokom terapije duloksetinom ili ubrzo nakon prekida terapije (*videti odeljak 4.8*).

Strogi nadzor pacijenata, pogotovo visoko rizične grupe, treba da prati medikamentoznu terapiju, pogotovo na početku terapije i prilikom promene doza. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti na potrebu da se isprati svako kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neuobičajene promene ponašanja i da se tom prilikom odmah potraži savet lekara ukoliko su ovi simptomi prisutni.

Bol kod dijabetesne periferne neuropatije: Kao i prilikom primene drugih lekova sa sličnim farmakološkim dejstvom (antidepresivi) primećeni 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, videti gore navedeno. Ordinirajući lekari treba da podstiču pacijente da prijave pojavu bilo kakvih uznemiravajućih misli ili osećanja u bilo koje vreme.

Primena kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina starosti

Duloksetin ne treba koristiti za lečenje dece i adolescenata mlađih od 18 godina. Suicidalno ponašanje (pokušaji samoubistva i suicidalne misli) i neprijateljsko ponašanje (uglavnom agresija, konfrontacija i bes) su se češće javljali u kliničkim studijama među decom i adolescentima lečenim 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 zbog moguće pojave suicidalnih simptoma (*videti odeljak 5.1*). Uz to, ne postoje dugoročni podaci o bezbednosti primene kod dece i adolescenata koji se tiču posledica po rast, sazrevanje, kognitivni razvoj i ponašanje (*videti odeljak 4.8*).

Krvarenje

Prijavljeni su slučajevi poremećaja krvarenja kao što su ekhimoze, purpura i gastrointestinalno krvarenje, prilikom primene selektivnih inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina/noradrenalina (SNRI) uključujući i duloksetin. Duloksetin može povećati rizik od nastanka postpartalne hemoragije (*videti odeljak 4.6*). Savetuje se oprez kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji i/ili medicinskim preparatima sa poznatim dejstvom na funkciju trombocita (npr. NSAIL ili acetilsalicilna kiselina) i kod pacijenata koji su skloni krvarenju.

Hiponatrijemija

Hiponatrijemija je zabeležena pri primeni duloksetina, uključujući slučajeve sa koncentracijama natrijuma u serumu manjim od 110 mmol/L. Hiponatrijemija se može javiti i zbog sindroma neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH). Većina slučajeva hiponatrijemije je zabeležena kod starijih pacijenata, naročito sa skorašnjom anamnezom ili stanjima koja prethode elektrolitnom disbalansu. Opres je potreban kod pacijenata sa povećanim rizikom od hiponatrijemije, kao što su starije osobe, osobe sa cirozom ili one kod kojih je prisutna dehidracija ili kod pacijenata koji primenjuju diuretsku terapiju.

Prekid terapije

Apstinencijalni simptomi su česti prilikom prekida terapije, pogotovo ako se terapija prekine naglo (*videti odeljak 4.8*). Tokom kliničkih studija, neželjeni događaji koji su uočeni prilikom naglog prekida terapije su se javljali kod približno 45% pacijenata koji su primali duloksetin i kod 23% pacijenata u placebo grupi.

Rizik od pojave apstinencijalnih simptoma, zabeleženih sa lekovima iz grupe SSRI i SNRI, može zavisi od nekoliko faktora, uključujući i trajanje terapije, primenjenu dozu i stepen redukcije doze. Najčešće neželjene reakcije su navedene u odeljku 4.8. Uopšteno gledano, ovi simptomi su blagi do umereni; međutim, kod nekih pacijenata oni mogu biti ozbiljni. Obično se javljaju tokom prvih nekoliko dana po prekidu terapije, ali bilo je i veoma retkih slučajeva ovih simptoma kod pacijenata koji su slučajno preskočili dozu. Uopšteno gledano, ovi simptomi su samoograničavajući i obično prolaze za 2 nedelje, iako kod nekih pojedinaca mogu trajati i duže (2-3 meseca ili duže). Zbog toga se savetuje da se doza duloksetina postepeno smanjuje prilikom obustavljanja terapije tokom perioda od najmanje 2 nedelje, u skladu sa terapijskim odgovorom pacijenta (*videti odeljak 4.2*).

Stariji pacijenti

Podaci o primeni duloksetina u dozi od 120 mg kod starijih pacijenata sa teškom depresivnom epizodom i generalizovanim anksioznim poremećajem su ograničeni. Zbog toga, treba biti oprezan prilikom lečenja starijih pacijenata sa maksimalnim dozama (*videti odeljke 4.2 i 5.2*).

Akatizija/Psihomotorni nemir

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

Lekovi koji sadrže duloksetin

Duloksetin je prisutan pod različitim zaštićenim imenima i primenjuje se za nekoliko indikacija (terapija dijabetesnog neuropatskog bola, teške depresivne epizode, generalizovanog anksioznog poremećaja, kao i kod urinarne stres inkontinencije). Istovremenu primenu više od jednog od ovih lekova treba izbegavati.

Hepatitis/povišeni enzimi jetre

Prilikom primene duloksetina prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući ozbiljno povećanje enzima jetre (>10 puta više od gornje granice fizioloških koncentracija), hepatitis i žuticu (*videti odeljak 4.8*). Većina se javila tokom prvih meseci terapije. Mehanizam oštećenja jetre je predominantno hepatocelularne etiologije. Duloksetin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji drugim lekovima koji dovode do oštećenja jetre.

Seksualna disfunkcija

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)/inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) mogu uzrokovati simptome seksualne disfunkcije (*videti odeljak 4.8*). Bilo je izveštaja o nastanku dugotrajne seksualne disfunkcije, gde su se simptomi nastavili uprkos prekidu terapije sa SSRI/SNRI.

Saharoza

Ovaj lek sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharoza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Inhibitori monoamino-oksidade (MAOI):

Usled rizika od pojave serotoninskog sindroma, duloksetin ne treba koristiti u kombinaciji sa neselektivnim, ireverzibilnim inhibitorima monoamino-oksidade (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 pre nego što se započne primena MAOI (*videti odeljak 4.3*).

Istovremena primena duloksetina sa selektivnim, reverzibilnim MAOI, poput moklobemida se ne preporučuje (*videti odeljak 4.4*). Antibiotik linezolid je reverzibilni neselektivni MAOI i ne sme se primenjivati kod pacijenata koji su na terapiji duloksetinom (*videti odeljak 4.4*).

Inhibitori CYP1A2: S obzirom da je CYP1A2 uključen u metabolizam duloksetina vrlo verovatno će istovremena primena duloksetina sa inhibitorima CYP1A2 dovesti do povećanja koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg jednom dnevno), snažni inhibitor CYP1A2 smanjuje prividni plazma klirens duloksetina za otprilike 77% i 6 puta povećava vrednosti PIK_{0-t} . Zbog toga, duloksetin ne treba primenjivati istovremeno sa snažnim inhibitorima CYP1A2 poput fluvoksamina (*videti odeljak 4.3*).

Lekovi sa dejstvom na centralni nervni sistem:

Rizik od primene duloksetina u kombinaciji sa drugim lekovima sa dejstvom na centralni nervni sistem nije bio sistematski proučavan, osim u slučajevima koji su navedeni u ovom odeljku. Shodno tome, savetuje se oprez kada se duloksetin primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima ili supstancama koje deluju na centralni nervni sistem, uključujući alkohol i sedative (npr. benzodiazepini, supstance slične morfinu, antipsihotici, fenobarbiton, sedativni antihistaminici).

Lekovi sa serotonergičkim dejstvom: Serotoninski sindrom je u retkim slučajevima prijavljen kod pacijenata na istovremenoj terapiji SSRI/SNRI sa serotonergičkim lekovima. Savetuje se oprez kada se duloksetin primenjuje istovremeno sa serotonergičkim lekovima poput SSRI, SNRI, sa tricikličnim antidepresivima kao

što su klomipramin ili amitriptilin, MAO inhibitorima poput moklobemida ili linezolida, preparatima na bazi kantariona (*Hypericum perforatum*) ili triptanima, tramadolom, petidinom i triptofanom (*videti odeljak 4.4*).

Dejstvo duloksetina na druge lekove

Lekovi koji se metabolišu preko CYP1A2: Farmakokinetika teofilina, kao supstrata CYP1A2, nije bila značajno promenjena istovremenom primenom sa duloksetinom (60 mg dva puta dnevno).

Lekovi koji se metabolišu preko CYP2D6: Duloksetin je umereni inhibitor sistema CYP2D6. Kada se duloksetin primenjuje u dozi od 60 mg dva puta dnevno sa pojedinačnom dozom desipramina, koji se metaboliše preko sistema CYP2D6, PIK desipramina je uvećan 3 puta. Istovremena primena duloksetina (40 mg dva puta dnevno) povećava PIK u stanju ravnoteže tolterodina (primenjenog 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 primene duloksetina sa lekovima koji se najvećim delom 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 steroidni lekovi: Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da duloksetin ne indukuje katalitičku aktivnost sistema CYP3A. Specifična *in vivo* ispitivanja interakcija nisu sprovedena.

Antikoagulansi i antitrombocitni lekovi: Treba biti oprezan kada se duloksetin kombinuje sa oralnim antikoagulansima ili antitrombocitnim lekovima usled povećanja potencijalnog rizika od pojave krvarenja koje je posledica farmakodinamske interakcije. Takođe, povećanje vrednosti INR je prijavljeno pri istovremenoj primeni duloksetina sa varfarinom. Međutim, istovremena primena duloksetina sa varfarinom tokom postignute ravnotežne koncentracije u plazmi kod zdravih dobrovoljaca, kao deo ispitivanja kliničke farmakologije, nije doveo do klinički značajne promene INR u odnosu na početne vrednosti, niti u farmakokinetici R- ili S- varfarina.

Efekti drugih lekova na duloksetin

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

Induktori CYP1A2: Farmakokinetička ispitivanja su pokazala da pušači imaju skoro 50% niže plazma koncentracije duloksetina u poređenju sa nepušačima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

U studijama na životinjama, duloksetin nije uticao na plodnost mužjaka, dok su efekti kod ženki bili očigledni samo pri dozama koje izazivaju maternalnu toksičnost.

Trudnoća

Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost pri koncentracijama sistemske izloženosti duloksetinu (PIK) nižim od maksimalne kliničke izloženosti (*videti odeljak 5.3*).

Dve velike opservacione studije ne ukazuju na sveukupni povećani rizik od pojave ozbiljnih kongenitalnih malformacija (jedna studija sprovedena u SAD-u kod 2500 trudnica izloženih duloksetinu tokom prvog trimestra trudnoće i jedna studija sprovedena u EU kod 1500 trudnica izloženih duloksetinu tokom prvog trimestra trudnoće). Rezultati analiza specifičnih malformacija, kao što su srčane malformacije, nisu uverljivi.

U EU studiji, maternalna izloženost duloksetinu tokom kasne trudnoće (u bilo kom periodu od 20 nedelja gestacione starosti do porođaja) bila je povezana sa povećanim rizikom od prevremenog porođaja (manje od

2 puta, što približno odgovara broju od 6 dodatnih prevremenih porođaja na 100 žena lečenih duloksetinom u kasnoj trudnoći). Većina prevremenih porođaja se dogodila između 35. i 36. gestacijske nedelje. Ova povezanost nije primećena u studiji sprovedenoj u SAD-u.

Opservacioni podaci iz studije sprovedene u SAD-u su pružili dokaz o povećanom riziku (manje od 2 puta) od nastanka postpartalne hemoragije usled izloženosti duloksetinu tokom mesec dana pre porođaja.

Epidemiološki podaci pokazuju da primena lekova iz grupe SSRI tokom trudnoće, a pogotovo tokom kasne trudnoće, može povećati rizik od nastanka perzistentne plućne hipertenzije kod novorođenčadi (*PPHN –eng. persistent pulmonary hypertension of the newborn*). Iako nije bilo studija koje su ispitivale povezanost plućne hipertenzije kod novorođenčadi sa terapijom lekovima iz grupe SNRI, ovaj potencijalni rizik se ne može isključiti kod primene duloksetina kada se uzme u obzir njegov mehanizam dejstva (inhibicija ponovnog preuzimanja serotonina).

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

Duloksetin se sme primenjivati u trudnoći samo ukoliko potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus. Žene treba savetovati da obaveste svog lekara ukoliko zatrudne ili nameravaju da ostanu u drugom stanju tokom terapije.

Dojenje

Duloksetin se veoma slabo izlučuje u majčinom mleku kod ljudi, zaključeno je na osnovu studije kod 6 pacijentkinja u periodu laktacije koje nisu dojile svoju decu. Procenjena dnevna doza izražena u mg/kg telesne mase koju bi novorođenče primilo preko mleka je približno 0,14% doze primenjene kod majke (*videti odeljak 5.2*). Kako bezbednost primene duloksetina kod novorođenčadi nije poznata, primena duloksetina tokom perioda dojenja se ne preporučuje.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja na sposobnost vožnje i upravljanja mašinama. Primena duloksetina može dovesti do sedacije i vrtoglavice. Pacijente treba savetovati da ukoliko osećaju sedaciju ili vrtoglavicu treba da izbegavaju potencijalno opasne situacije kao što su upravljanje motornim vozilom ili rukovanje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjena dejstva kod pacijenata na terapiji duloksetinom su bila mučnina, glavobolja, suvoća usta, pospanost i vrtoglavica. Ipak, većina čestih neželjenih reakcija je bila blaga do umerena; obično su se javljala rano na početku terapije i većina je imala tendenciju da prolazi čak i pošto je terapija nastavljena.

b. Tabelarni sažetak neželjenih reakcija

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

Tabela 1: Neželjene reakcije

Procena učestalosti: Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10,000$).

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

Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko
<i>Infekcije i infestacije</i>				
		Laringitis		
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				
			Anafilaktička reakcija, hipersenzitivnost	
<i>Endokrini poremećaji</i>				
			Hipotiroidizam	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>				
	Smanjen apetit	Hiperglikemija (naročito kod pacijenata sa dijabetesom)	Dehidracija, hiponatrijemija, SIADH ⁶	
<i>Psijijatrijski poremećaji</i>				
	Insomnija, agitacija, smanjenje libida, anksioznost, poremećaji orgazma, neuobičajeni snovi	Suicidalne ideje ^{5,7} , poremećaji spavanja, bruksizam, dezorijentacija, apatija	Suicidalno ponašanje ^{5,7} , manija, halucinacije, agresija i bes ⁴	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
Glavobolja, pospanost	Vrtoglavica, letargija, tremor, parestezija	Mioklonus, akatizija ⁷ , nervoza, poremećaji pažnje, disgeuzija, diskinezija, sindrom nemirnih nogu, loš kvalitet sna	Serotoninski sindrom ⁶ , konvulzije ¹ , psihomotorni nemir ⁶ , ekstrapiramidalni simptomi ⁶	
<i>Poremećaji oka</i>				
	Zamućen vid	Midrijaza, oštećenje vida	Glaukom	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
	Tinitus ¹	Vertigo, bol u uhu		
<i>Kardiološki poremećaji</i>				
	Palpitacije	Tahikardija, supraventrikularna aritmija, uglavnom atrijska fibrilacija		
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Porast krvnog pritiska ³ , naleti crvenila	Sinkopa ² , hipertenzija ^{3,7} , ortostatska hipotenzija ² , hladnoća perifernih delova tela	Hipertenzivna kriza ^{3,6}	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				

	Zevanje	Stezanje u grlu, epistaksa	Intersticijalna bolest pluća ¹⁰ , eozinofilna pneumonija ⁶	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
Mučnina, suva usta	Konstipacija, dijareja, abdominalni bol, povraćanje, dispepsija, flatulencija	Gastrointestinalno krvarenje ⁷ , gastroenteritis, podrigivanje, gastritis, disfagija	Stomatitis, hematohezija, zadah iz usta, mikroskopski kolitis ⁹	
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>				
		Hepatitis ³ , povećanje vrednosti enzima jetre (ALT, AST, alkalne fosfataze), akutno oštećenje jetre	Hepatična insuficijencija ⁶ , žutica ⁶	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
	Pojačano znojenje, ospa	Noćno znojenje, urtikarija, kontaktni dermatitis, hladan znoj, fotosenzitivne reakcije, povećana sklonost ka pojavi modrica	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom ⁶ , angioneurotski edem ⁶	Kutani vakulitis
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				
	Mišićnoskeletni bol, mišićni spazam	Mišićna ukočenost, grčevi u mišićima	Trizmus	
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				
	Dizurija, polakiurija	Retencija urina, odloženo mokrenje, nokturija, poliurija, oslabljen mlaz urina	Neuobičajen miris urina	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				
	Eretilna disfunkcija, poremećaj ejakulacije, odložena ejakulacija	Ginekološko krvarenje, menstrualni poremećaji, seksualna disfunkcija, testikularni bol	Menopauzalni simptomi, galaktoreja, hiperprolaktinemija, postpartalna hemoragija ⁶	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>				
	Padovi ⁸ , slabost	Bol u grudima ⁷ , osećaj nelagodnosti, osećaj hladnoće, žeđ, jeza, slabost, osećaj toplote, poremećaj hoda		
<i>Ispitivanja</i>				
	Smanjenje telesne mase	Povećanje telesne mase, povećanje vrednosti	Povećanje nivoa holesterola u krvi	

		kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje koncentracije kalijuma u krvi		
--	--	---	--	--

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

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

³ *Videti odeljak 4.4.*

⁴ Slučajevi agresije i besa su prijavljeni pogotovo na početku terapije ili nakon prekida terapije.

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

⁶ Procenjena učestalost neželjenih dejstava u postmarketinškom ispitivanju; nisu zabeležena u placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

⁷ Bez statistički značajne razlike od placeba.

⁸ Padovi su bili mnogo češći kod starijih pacijenata (≥ 65 godina starosti).

⁹ Učestalost procenjena na osnovu svih podataka kliničkih ispitivanja.

¹⁰ Učestalost procenjena na osnovu placebo-kontrolisanih kliničkih ispitivanja.

c. Opis odabranih neželjenih reakcija

Prekid terapije duloksetinom (pogotovo ako je iznenađan) obično dovodi do pojave apstinencijalnih simptoma. Vrtoglavica, senzorni poremećaji (uključujući parestezije ili osećaj poput elektro šoka (*electric shock-like sensations*), naročito u glavi), poremećaji spavanja (uključujući nesanicu i upečatljive snove), slabost, somnolencija, agitacija ili anksioznost, mučnina i/ili povraćanje, tremor, glavobolja, mialgija, iritabilnost, dijareja, hiperhidroza i vertigo su najčešće prijavljena neželjena dejstva.

Uopšte gledano, kod lekova iz grupe SSRI i SNRI, su ova neželjena dejstva blaga do umerena i samoograničavajuća; međutim, kod nekih pacijenata ona mogu biti ozbiljna i/ili produžena. Zbog toga se savetuje da se terapija duloksetinom postepeno prekida kada više nije potrebna, tako što se doza postepeno smanjuje (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Tokom 12-nedeljne akutne faze tri klinička ispitivanja duloksetina kod pacijenata sa dijabetesnim neuropatskim bolom, primećeno je malo ali statistički značajno povećanje koncentracije glukoze u uslovima gladovanja kod pacijenata koji su lečeni duloksetinom. HbA_{1c} je bio stabilan i kod pacijenata koji su lečeni duloksetinom i kod pacijenata koji su primali placebo. U produženoj fazi ovih ispitivanja, koja je trajala do 52 nedelje, 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 koncentracije glukoze u uslovima gladovanja i ukupnog holesterola kod pacijenata koji su lečeni duloksetinom, dok su laboratorijski testovi pokazali malo sniženje kod ispitanika u kontrolnoj grupi.

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

d. Pedijatrijska populacija

Ukupno 509 pedijatrijskih pacijenata, uzrasta od 7 do 17 godina sa teškom depresivnom epizodom i 241 pedijatrijski pacijent starosti od 7 do 17 godina sa generalizovanim anksioznim poremećajem je lečen duloksetinom u kliničkim ispitivanjima. Uopšte gledano, profil neželjenih dejstava duloksetina kod dece i adolescenata je bio veoma sličan onome kod odraslih.

Kod 467 pedijatrijskih pacijenata koji su u kliničkom ispitivanju inicijalno randomizovani u grupu na duloksetinu, zabeleženo je smanjenje telesne mase za 0,1 kg nakon 10 nedelja u poređenju sa povećanjem telesne mase od 0,9 kg kod 353 pacijenta u placebo grupi. Zatim su, posle 4 do 6 meseci produženog perioda, pacijenti u proseku pokazali tendenciju ka oporavku na njihove očekivane početne vrednosti percentila težine bazirano na starosti i polu populacije njihovih vršnjaka.

U studiji u trajanju do 9 meseci, kod pedijatrijskih pacijenata lečenih duloksetinom primećen je ukupan srednji pad od 1% u percentilima visine (pad od 2% kod dece (7 do 11 godina) i povećanje od 0,3% kod adolescenata (12-17 godina)) (*videti odeljak 4.4*).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Prijavljeni su slučajevi predoziranja duloksetinom u dozama od 5400 mg, primenjenog samostalno ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Zabeleženo je nekoliko smrtnih slučajeva, uglavnom primenom više lekova, ali takođe i pri primeni duloksetina samostalno u dozi od približno 1000 mg. Znaci i simptomi predoziranja (kada je duloksetin primenjen sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima) uključuju pospanost, komu, serotoniniski sindrom, konvulzije, povraćanje i tahikardiju.

Specifični antidot za duloksetin ne postoji, ali ukoliko se javi serotoniniski sindrom, treba primeniti specifičnu terapiju (kao sa ciproheptadinom i/ili regulaciju telesne temperature). Disajne puteve treba održavati prohodnim. Preporučuje se praćenje srčanih i vitalnih funkcija zajedno sa odgovarajućim simptomatskim i suportivnim merama. Lavaža želuca može biti indikovana ukoliko se obavi ubrzo nakon ingestije ili kod simptomatskih pacijenata. Aktivni ugalj može biti koristan u ograničavanju resorpcije. Duloksetin ima veliki volumen distribucije pri čemu forsirana diureza, hemoperfuzija i perfuzija izmenom, najverovatnije neće biti od koristi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici; Ostali antidepresivi.

ATC šifra: N06AX21

Mehanizam dejstva

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

Farmakodinamsko dejstvo

Duloksetin je normalizovao prag tolerancije bola u nekoliko prekliničkih modela neuropatskog i inflamatornog bola i ublažio bolno ponašanje u modelu sa konstantnim bolom. Veruje se da je inhibitorno dejstvo duloksetina na bol rezultat potenciranja nishodnih inhibitornih puteva bola unutar centralnog nervnog sistema.

Klinička efikasnost i bezbednost

Teška depresivna epizoda: Duloksetin je ispitivan u kliničkoj studiji koja je uključivala 3158 pacijenata (1285 pacijentovih godina izloženosti leku) u skladu sa DSM-IV (eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterijumom za tešku depresivnu epizodu. Efikasnost duloksetina u preporučenoj dozi od 60 mg jednom dnevno je dokazana u tri od tri randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije u akutnoj fazi kod odraslih osoba sa teškom depresivnom epizodom lečenih u vanbolničkim uslovima, fiksnim dozama leka. Uopšte, efikasnost duloksetina je dokazana pri dnevnim dozama između 60 mg i 120 mg u pet od ukupno sedam randomizovanih, dvostruko slepih, placebo-kontrolisanih studija u akutnoj fazi kod odraslih osoba sa teškom depresivnom epizodom, lečenih u vanbolničkim uslovima sa fiksnim dozama leka.

Duloksetin je pokazao statističku superiornost nad placeboom u pogledu napretka u ukupnom skoru od 17 tačaka prema Hamiltonovoj skali (HAM-D) rangiranja depresije (uključujući emocionalne i somatske simptome depresije). Terapijski odgovor i stepen remisije su takođe bili statistički značajno viši sa duloksetinom u poređenju sa placeboom. Samo mali broj pacijenata, uključenih u pivotal studiju je imao tešku depresivnu epizodu (osnovna vrednost HAM-D >25).

U otvorenoj studiji prevencije relapsa, pacijenti koji su reagovali na 12 nedelja akutne terapije duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno su bili randomizovani u dve grupe, duloksetin 60 mg jednom dnevno ili placebo, tokom narednih 6 meseci. Duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno je pokazao statistički značajnu superiornost u poređenju sa placeboom ($p = 0,004$) mereno na prvom preseku prevencije relapsa depresije preko vremena relapsa. Incidenca relapsa tokom 6-mesečnog dvostruko slepog perioda praćenja je bila 17% za duloksetin i 29% za placebo.

Za vreme placebo-kontrolisanog, dvostruko slepog lečenja u trajanju od 52 nedelje, kod pacijenata na terapiji duloksetinom, sa rekurentnom teškom depresivnom epizodom, je zabeležen značajno duži period bez simptoma ($p < 0,001$) u odnosu na pacijente u placebo grupi. Kod svih pacijenata je prethodno postignut terapijski odgovor na duloksetin tokom terapije duloksetinom (u trajanju od 28 do 34 nedelje) pri dozama od 60 mg do 120 mg dnevno. Tokom 52-nedeljne placebo-kontrolisane, dvostruko slepe faze, kod 14,4% pacijenata na duloksetinu, odnosno kod 33,1% u placebo grupi je zabeleženo ponovno javljanje depresivnih simptoma ($p < 0,001$).

Efekat duloksetina u dozi od 60 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata sa depresijom (≥ 65 godina starosti) je posebno ispitivan u studiji koja je pokazala statistički značajnu razliku u smanjenju HAM-D17 skora kod pacijenata na duloksetinu u poređenju sa placeboom. Podnošljivost duloksetina 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 lečenja 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 slepe, placebo-kontrolisane studije u akutnoj fazi i studiju prevencije relapsa kod odraslih osoba sa generalizovanim anksioznim poremećajem.

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

U otvorenoj studiji prevencije relapsa depresije, pacijenti koji su reagovali na 6-mesečnu akutnu terapiju duloksetinom su bili randomizovani u dve grupe: grupu koja je tokom narednih 6 meseci uzimala duloksetin ili placebo. Duloksetin u dozi 60 mg do 120 mg jednom dnevno je pokazao statistički značajnu superiornost u poređenju sa placeboom ($p < 0,001$) u prevenciji relapsa depresije, u pogledu vremena pojave relapsa. Incidenca pojave relapsa tokom 6 meseci dvostruko slepog perioda praćenja je bila 14% za duloksetin odnosno 42% za placebo.

Efikasnost duloksetina u dozi od 30 mg do 120 mg (fleksibilno doziranje) jednom dnevno kod starijih pacijenata (preko 65 godina starosti), 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 bezbednost duloksetina u dozi od 30 mg do 120 mg jednom dnevno kod starijih pacijenata sa generalizovanim anksioznim poremećajem su bile slične onima kod mlađih odraslih pacijenata. Međutim, podaci o starijim pacijentima izloženim maksimalnoj dozi (120 mg dnevno) su ograničeni i shodno tome se savetuje oprez tokom primene ove doze leka kod starijih pacijenata.

Dijabetesni periferni neuropatski bol: Efikasnost duloksetina u terapiji dijabetesnog neuropatskog bola je ustanovljena u 2 randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane studije u trajanju od 12 nedelja, sa fiksnom dozom kod odraslih osoba (od 22 godine do 88 godina) koji su imali dijabetesni neuropatski bol tokom najmanje 6 meseci. Pacijenti koji su ispunjavali dijagnostički kriterijum za tešku depresivnu epizodu su isključeni iz ovih ispitivanja. Primarni cilj merenja je bio srednja vrednost prosečnog 24-časovnog bola tokom nedelju dana, koje su pacijenti sakupljali i beležili u dnevniku prema *Likert* skali u 11 tačaka.

U obe studije, duloksetin u dozi od 60 mg jednom dnevno i 60 mg dva puta dnevno, je značajno smanjio bol u poređenju sa placebo. Efekat je kod nekih pacijenata bio vidljiv u prvoj nedelji terapije. Razlika u prosečnom poboljšanju između ove dve aktivno ispitivane grupe nije bila značajna. Najmanje 30% ublaženog bola je zapaženo kod približno 65% pacijenata lečenih duloksetinom u odnosu na 40% onih koji su primali placebo. Odgovarajuće cifre za najmanje 50% smanjenja bola su bile 50% odnosno 26%. Stepenn kliničkog odgovora (smanjenje bola za 50% ili više) je bio analiziran u odnosu na to da li je pacijent osetio pospanost tokom terapije ili ne. Kod pacijenata koji nisu osećali pospanost, klinički odgovor je postignut kod 47% pacijenata na duloksetinu i 27% pacijenata u placebo grupi. Stepenn kliničkog odgovora kod pacijenata koji su osećali 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-nedeljnu akutnu terapiju duloksetinom u dozi od 60 mg jednom dnevno se održavalo tokom narednih 6 meseci, mereno promenom 24-časovnog bola pomoću tabele „*Kratkog popisa bola*“ (BPI).

Pedijatrijska populacija

Duloksetin nije ispitivan kod pacijenata uzrasta mlađih od 7 godina.

Dve randomizovane, dvostruko slepe, paralelne kliničke studije su izvedene sa 800 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 7 do 17 godina sa teškom depresivnom epizodom (*videti odeljak 4.2*). Ove dve studije su obuhvatile 10-nedeljnu placebo i aktivnu (fluoksetin) kontrolisanu akutnu fazu, praćenu 6-mesečnim periodom aktivno kontrolisanog produženog lečenja. Ni terapija duloksetinom (u dozi od 30 mg do 120 mg), kao ni aktivno kontrolisana grupa na fluoksetinu (u dozi od 20 mg do 40 mg) se statistički nisu razlikovale od placeba u pogledu promena od početnih do krajnjih vrednosti CDRS-R (engl. *Children's Depression Rating Scale, Revised*) ukupnog skora. Prekid terapije usled pojave neželjenih dejstava je bio češći kod pacijenata na duloksetinu u poređenju sa fluoksetinom, uglavnom zbog pojave nauzeje. Za vreme 10-nedeljnog akutnog perioda lečenja, zabeleženo je suicidalno ponašanje (kod duloksetina 0/333 (0%), fluoksetina 2/225 (0,9%) i kod placebo grupe 1/220 (0,5%)). Za vreme čitave studije u trajanju od 36 nedelja, kod 6 od 333 pacijenata koji su u početku randomizovani na duloksetin i kod 3 od 225 na fluoksetinu, je zabeleženo suicidalno ponašanje (incidenca izloženosti je iznosila 0,039 neželjenih dejstava po pacijentu u duloksetin grupi i 0,026 u fluoksetin grupi). Takođe, kod jednog pacijenta koji je prebačen sa placeba na duloksetin je zabeleženo suicidalno ponašanje tokom primene duloksetina.

Radomizovana, dvostruko slepa, placebo-kontrolisana studija je sprovedena kod 272 pacijenta starosti 7-17 godina sa generalizovanim anksioznim poremećajem (engl. *Generalised anxiety disorder, GAD*). Studija je obuhvatala 10 nedelja placebo-kontrolisane akutne faze, nakon čega je sledila produžena faza terapije u trajanju od 18 nedelja. Fleksibilni dozni režim je korišćen u ovoj studiji, kako bi se omogućilo postepeno povećavanje doze od 30 mg jednom dnevno do većih doza (maksimalno 120 mg dnevno). Terapija sa duloksetinom je pokazala statistički značajno veće poboljšanje GAD simptoma, mereno pomoću skale za

ocenu anksioznosti kod dece (engl. *Pediatric Anxiety Rating Scale*, PARS) (srednja razlika između duloksetina i placeba je 2,7 poena [95% CI 1,3 – 4,0]) posle 10 nedelja terapije. Održavanje efekta nije procenjavano. Nije bilo statistički značajne razlike prilikom prekida terapije u neželjenim događajima između duloksetina i placebo grupe tokom 10 nedelja akutne faze lečenja. Dva pacijenta koja su prešla sa placeba na duloksetin posle akutne faze pokazala su suicidalno ponašanje tokom uzimanja duloksetina u produženoj fazi terapije. Zaključak u odnosu na korist/rizik u ovoj starosnoj grupi nije utvrđen (*videti takođe odeljke 4.2 i 4.8*).

Sprovedena je pojedinačna studija sa ciljem određivanja efikasnosti duloksetina kod pedijatrijskih pacijenata sa sindromom primarne juvenilne fibromialgije (JPFS), u kojoj pacijenti koji su uzimali duloksetin nisu bili odvojeni od placebo grupe. Stoga, ne postoji dokaz o efikasnosti duloksetina u ovoj populaciji pedijatrijskih pacijenata. Randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, paralelna studija je sprovedena na 184 adolescenta uzrasta od 13 do 18 godina (prosečan uzrast 15,53 godine) sa sindromom primarne juvenilne fibromialgije. Studija je uključivala 13-nedeljni dvostruko-slepi period, pri čemu su pacijenti randomizovani u dve grupe, jednu u kojoj su pacijenti uzimali duloksetinu dozi od 30 mg/60 mg jednom dnevno ili placebo grupu. Duloksetin nije pokazao efikasnost u smanjenju bola, mereno pomoću kratkog upitnika za ispitivanje bola (eng. *Brief Pain Inventory*, BPI): najmanje srednje kvadratno odstupanje od početne vrednosti tokom 13 nedelja je bilo -0,97 u placebo grupi, u poređenju sa -1,62 u grupi pacijenata koji su uzimali 30 mg/60 mg duloksetina dnevno ($p=0,052$). Bezbednosni rezultati ove studije su bili u skladu sa poznatim bezbednosnim profilom duloksetina.

Evropska Agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži duloksetin u svim podgrupama pedijatrijske populacije u lečenju teške depresivne epizode, dijabetesnog neuropatskog bola i generalizovanog anksioznog poremećaja. Videti odeljak 4.2 za upotrebu leka kod dece.

5.2. Farmakokinetički podaci

Duloksetin se primenjuje kao pojedinačni enantiomer. Duloksetin se u velikoj meri metaboliše pomoću oksidativnih enzima (CYP1A2 i polimorfnog CYP2D6), konjugacijom. Farmakokinetika duloksetina pokazuje veliku varijabilnost kod različitih osoba (generalno 50-60%), delimično zbog pola, starosti, pušačkog statusa i CYP2D6 metaboličkog statusa.

Resorpcija: Duloksetin se dobro resorbuje nakon oralne primene i postiže maksimalne koncentracije u krvi (C_{max}) 6 sati nakon primene. Apsolutna oralna bioraspoloživost duloksetina je u rasponu od 32% do 80% (prosečno 50%). Hrana produžava vreme do postizanja maksimalne koncentracije sa 6 na 10 sati i neznatno smanjuje stepen resorpcije (približno 11%). Ove promene nemaju klinički značaj.

Distribucija: Približno 96% duloksetina se vezuje za proteine plazme. Duloksetin se vezuje i za albumin i za alfa₁-kiseli glikoprotein. Insuficijencija bubrega ili jetre ne utiče na vezivanje za proteine.

Biotransformacija: Duloksetin se u velikoj meri 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 inaktivni. Farmakokinetika duloksetina nije posebno ispitivana kod pacijenata koji spadaju u grupu onih čiji CYP2D6 pokazuje spor metabolizam. Ograničeni podaci pokazuju da su koncentracije duloksetina u plazmi veće kod ovih pacijenata.

Eliminacija: Poluvreme eliminacije duloksetina varira od 8 do 17 sati (prosečno 12 sati). Posle intravenske doze plazma klirens duloksetina varira od 22 L/h do 46 L/h (prosečno 36 L/h). Nakon oralne doze plazma klirens duloksetina varira od 33 do 261 L/h (prosečno 101 L/h).

Posebne populacije

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

Starost: Farmakokinetičke razlike su ustanovljene između mladih i starijih žena (≥ 65 godina starosti) (PIK se povećava za oko 25% a poluvreme eliminacije je oko 25% duže kod starijih), iako intenzitet ovih promena nije dovoljan da opravda prilagođavanje doziranja. Kao opšta preporuka, savetuje se oprez u terapiji kod starijih osoba (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

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

Insuficijencija jetre: Umereno oboljenje jetre (*Child-Pugh* klasa B) utiče na farmakokinetiku duloksetina. U poređenju sa zdravim dobrovoljcima, prividni plazma klirens duloksetina je bio 79% niži, prividno terminalno poluvreme eliminacije je bilo 2,3 puta duže, a PIK 3,7 puta viši kod pacijenata sa umerenim oboljenjem jetre. Farmakokinetika duloksetina i njegovih metabolita nije proučavana kod pacijenata sa blagom ili teškom insuficijencijom jetre.

Dojilje: Izlučivanje duloksetina je ispitivano kod 6 dojilja, najmanje 12 nedelja postpartalno. Duloksetin je otkriven u majčinom mleku, pri čemu ravnotežne koncentracije u mleku iznose jedna četvrtina onih u plazmi. Koncentracija duloksetina u mleku dojilja je približno 7 mikrograma/dnevno, pri dozi od 40 mg, dva puta dnevno. Laktacija ne utiče na farmakokinetiku duloksetina.

Pedijatrijska populacija: Farmakokinetika duloksetina je kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 7 do 17 godina sa teškom depresivnom epizodom, nakon primene oralne doze od 20 mg do 120 mg jednom dnevno, procenjena na osnovu analize podataka dobijenih iz 3 studije. Na osnovu predviđenog modela, plazma koncentracija duloksetina u ravnotežnom stanju kod pedijatrijskih pacijenata odgovara opsegu koncentracija zabeleženih kod odraslih pacijenata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Duloksetin nije ispoljio genotoksični potencijal pri standardnom setu testova i nije ispoljio karcinogeni potencijal kod pacova.

Multinuklearne ćelije su primećene u jetri u odsustvu drugih histopatoloških promena u studiji karcinogenosti kod pacova. Mehanizam nastanka i klinički značaj nisu poznati. Ženke miševa koje su primale duloksetin tokom 2 godine su imale povećanu incidencu hepatocelularnih adenoma i karcinoma samo pri visokim dozama (144 mg/kg/dan), ali se smatralo da je ovo sekundarna posledica indukcije mikrozomalnih enzima jetre. Značaj ovih podataka dobijenih na miševima kod ljudi nije poznat. Ženke pacova koje su primale duloksetin (45 mg/kg/dnevno) pre i tokom parenja i u ranoj fazi graviditeta su manje unosile hranu i imale manju telesnu masu, prekid estrogenog ciklusa, smanjenje indeksa živorođenih i preživljavanja potomaka i zaostajanje u razvoju potomstva pri koncentracijama sistemske izloženosti za koje je procenjeno da čine maksimalnu kliničku izloženost (PIK). U embriotoksičnoj studiji na kunićima, primećena je viša incidenca kardiovaskularnih i skeletnih malformacija pri koncentracijama sistemske izloženosti manjim od koncentracije maksimalne kliničke izloženosti (PIK). Nije bilo malformacija u drugoj studiji sa višim dozama u kojoj je korišćena druga so duloksetina. U prenatalnim/postnatalnim studijama toksičnosti kod pacova, primena duloksetina je izazvala neželjeni poremećaj ponašanja potomaka pri izloženosti nižoj od maksimalne kliničke izloženosti (PIK).

Studije sprovedene na mladuncima pacova su otkrile prolazni uticaj na neuroaktivnost, kao i značajno smanjenje telesne mase i uzimanja hrane; indukciju enzima jetre i hepatocelularnu vakuolizaciju pri dozama od 45 mg/kg/dnevno. Ukupni toksični profil kod mladunaca pacova je bio sličan onom kod odraslih pacova. Određena je koncentracija leka koja ne izaziva neželjena dejstva i ona iznosi 20 mg/kg/dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sadržaj kapsule:

hidroksiipropilceluloza;
hipromeloza;
hipromeloza acetat-sukcinat;
saharoza;
šećerne sfere (saharoza; škrob, kukuruzni);
talk;
titan-dioksid (E171).

Želatinska kapsula:

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

Telo:

titan-dioksid (E171);
želatin.

Kapa:

Indigotine-FD&C Blue2 (E132);
titan-dioksid (E171);
želatin.

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

Telo:

Indigotine-FD&C Blue2 (E132);
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);
titan-dioksid (E171);
želatin.

Kapa:

Indigotine-FD&C Blue2 (E132);
titan-dioksid (E171);
želatin.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC/Al blister, koji sadrži 14 gastrozistentnih kapsula, tvrdih. Spoljnje pakovanje je složiva, kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda:

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC/Al blister, koji sadrži 14 gastrozistentnih kapsula, tvrdih. Spoljnje pakovanje je složiva, kartonska kutija koja sadrži 2 blistera (ukupno 28 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac
Republika Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 515-01-01291-20-001

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 515-01-01293-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 13.10.2015.

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 13.10.2015.

Datum poslednje obnove dozvole:

Taita, 30 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 03.03.2021.

Taita, 60 mg, gastrozistentna kapsula, tvrda: 03.03.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2021.