

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ONELAR 60 mg tvrdé gastrorezistentné kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 60 mg duloxetínu (vo forme chloridu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna kapsula obsahuje 153 mg sacharózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula.

Tvrdá želatínová kapsula o veľkosti „0“ a dĺžke približne 21,7 mm so svetlo šedým telom a ružovým viečkom obsahujúca takmer biele pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba veľkej depresívnej poruchy.
- Liečba diabetickej periférnej neuropatickej bolesti.
- Liečba generalizovanej úzkostnej poruchy.

ONELAR je indikovaný dospelým.

Pre ďalšie informácie pozri časť 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Veľká depresívna porucha

Začiatočná a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne. Klinický dôkaz o tom, že by pacienti nereagujúci na odporúčanú začiatočnú dávku mohli profitovať z jej zvyšovania však neexistuje.

Odpoveď na liečbu sa spravidla objaví po 2 – 4 týždňoch liečby.

Po konsolidácii antidepresívnej odpovede na liečbu sa odporúča v liečbe pokračovať ešte niekoľko mesiacov, aby sa zabránilo relapsu. U pacientov odpovedajúcich na liečbu duloxetínom a s anamnézou opakujúcich sa veľkých depresívnych epizód je možné zvážiť ďalšiu dlhodobú liečbu dávkou 60 až 120 mg/deň.

Generalizovaná úzkostná porucha

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla. U pacientov bez dostatočnej odpovede sa má dávka zvýšiť na 60 mg, čo je zvyčajná udržiavacia dávka u väčšiny pacientov.

U pacientov, ktorí trpia tiež veľkou depresívnou poruchou, je začiatková a udržiavacia dávka 60 mg jedenkrát denne (pozri tiež vyššie odporúčanie dávkovania).

Preukázalo sa, že dávky až do 120 mg denne sú účinné a v klinických štúdiách boli hodnotené aj z hľadiska bezpečnosti. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na dávku 60 mg sa môže zvážiť zvýšenie dávky až na 90 mg alebo 120 mg. Dávka sa má zvyšovať podľa klinickej odpovede a znášanlivosti. Po konsolidácii odpovede na liečbu sa odporúča v liečbe pokračovať ešte niekoľko mesiacov, aby sa zabránilo relapsu.

Diabetická periférna neuropatická bolesť

Začiatková a odporúčaná udržiavacia dávka je 60 mg jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

V klinických štúdiách boli z hľadiska bezpečnosti hodnotené dávky vyššie ako 60 mg jedenkrát denne až po maximálnu dávku 120 mg denne podané v rovnomerne rozdelených dávkach. Plazmatická koncentrácia duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (pozri časť 5.2). V dôsledku toho môže niektorým pacientom, ktorí nedostatočne reagujú na dávku 60 mg, vyššia dávka prospieť.

Odpoveď na liečbu sa má vyhodnocovať po dvoch mesiacoch liečby. U pacientov s nedostatočnou začiatkovou odpoveďou je dodatočná odpoveď po uplynutí tejto doby nepravdepodobná.

Prínos liečby je potrebné pravidelne (minimálne každé tri mesiace)prehodnocovať (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vyšší vek sám o sebe nie je dôvodom pre úpravu dávky. Tak ako aj pri iných liekoch je potrebné k liečbe starších pacientov pristupovať opatrne, najmä pri dávke 120 mg duloxetínu denne pri liečbe veľkej depresívnej poruchy alebo generalizovanej úzkostnej poruchy, kde sú obmedzené údaje (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

ONELAR sa nesmie používať u pacientov, ktorí trpia ochorením pečene s následkom poruchy funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 až 80 ml/min) nie je nutné upravovať dávku. ONELAR nesmú užívať pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min, pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

Duloxetín sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov na liečbu veľkej depresívnej poruchy z dôvodu bezpečnosti a účinnosti (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy u pediatrických pacientov vo veku 7 – 17 rokov neboli skúmané. Aktuálne dostupné údaje sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnosť a účinnosť duloxetínu na liečbu diabetickej periférnej neuropatickej bolesti sa neskúmali. Nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Ukončenie liečby

Je potrebné vyhnúť sa náhlemu vysadeniu lieku. Pri ukončovaní liečby liekom ONELAR sa má dávka znižovať postupne aspoň počas jedného až dvoch týždňov, aby sa znížilo riziko reakcií na vysadenie lieku (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa po znížení dávky alebo po vysadení liečby objavia neprijateľné príznaky, je potrebné zvážiť podávanie predtým predpísanej dávky. Neskôr môže lekár pokračovať v znižovaní dávky, ale pomalším tempom.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- Súbežné užívanie lieku ONELAR s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Ochorenie pečene s následkom poruchy funkcie pečene (pozri časť 5.2)
- ONELAR sa nemá používať v kombinácii s fluvoxamínom, ciprofloxacínom alebo enoxacínom (t.j. silnými inhibítormi CYP1A2), pretože táto kombinácia vedie k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu (pozri časť 4.5).
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30ml/min) (pozri časť 4.4)

Začatie liečby liekom ONELAR je kontraindikované u pacientov s nekontrolovanou hypertenziou, pretože by mohlo vystaviť pacientov potenciálnemu riziku vzniku hypertenznej krízy (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Mánia a záchvaty

ONELAR sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze mániu alebo diagnózu bipolárnej poruchy a/alebo záchvaty.

Mydriáza

Mydriáza sa udáva v spojitosti s duloxetínom, preto je potrebné postupovať opatrne pri predpisovaní lieku ONELAR pacientom so zvýšeným vnútroočným tlakom alebo pacientom, u ktorých je riziko vzniku akútneho glaukómu s úzkym uhlom.

Tlak krvi a srdcová frekvencia

U niektorých pacientov bolo užívanie duloxetínu spojené so zvýšeným krvným tlakom a klinicky významnou hypertenziou. Môže to súvisieť s noradrenergickým pôsobením duloxetínu. V súvislosti s duloxetínom boli zaznamenané prípady hypertenznej krízy, hlavne u pacientov s existujúcou hypertenziou. Preto sa u pacientov so známou hypertenziou a/alebo iným ochorením srdca odporúča monitorovanie krvného tlaku, najmä počas prvého mesiaca liečby. Pacientom, ktorých zdravotný stav by sa mohol zhoršiť zvýšením srdcovej frekvencie alebo zvýšením krvného tlaku, sa má duloxetín podávať s opatnosťou. Opatnosť je tiež potrebná, keď sa duloxetín podáva s liekmi, ktoré môžu narušiť jeho metabolizmus (pozri časť 4.5). U pacientov, u ktorých sa vyskytlo trvalé zvýšenie krvného tlaku počas užívania duloxetínu, je potrebné zvážiť buď zníženie dávky alebo postupné vysadenie duloxetínu (pozri časť 4.8). U pacientov s nekontrolovanou hypertenziou sa nemá začať liečba duloxetínom (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek na hemodialýze (klírens kreatinínu <30ml/min) dochádza k zvýšenej plazmatickej koncentrácii duloxetínu. Informácie o pacientoch so závažnou poruchou funkcie obličiek pozri v časti 4.3. Informácie o pacientoch s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek pozri v časti 4.2.

Sérotonínový syndróm

Tak ako pri ostatných sérotonínergických látkach sa môže pri liečbe duloxetínom vyskytnúť sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, najmä pri súbežnom podávaní iných sérotonínových látok (vrátane SSRI, SNRI, tricyklických antidepresív alebo triptánov), liekov, ktoré upravujú metabolizmus sérotonínu ako napr. MAO alebo antipsychotiká či ďalšie dopamínové antagonisty, ktoré môžu mať vplyv na sérotonínergický neurotransmiterový systém (pozri časti 4.3 a 4.5).

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny psychického stavu (napr. agitáciu, halucinácie, kómu), autonómnu nestabilitu (napr. tachykardiu, labilný krvný tlak, hypertermiu), neuromuskulárne aberácie (napr. hyperreflexiu, nekoordináciu) a/alebo gastrointestinálne symptómy (napr. nauzeu, vracanie, hnačku).

Ak je súbežné podávanie duloxetínu a iných sérotonínergických látok, ktoré môžu ovplyvniť sérotonínergické a/alebo dopamínergické neurotransmiterové systémy klinicky opodstatnené, odporúča sa dôkladné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávok.

Ľubovník bodkovaný

Nežiaduce reakcie sa môžu častejšie vyskytovať v priebehu súbežného užívania lieku ONELAR a rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Samovražda

Veľká depresívna porucha a generalizovaná úzkostná porucha: Depresia je asociovaná s vyšším rizikom suicidálnych myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví signifikantná remisia. Keďže zlepšenie nemusí nastať v priebehu prvých niekoľkých alebo viacerých týždňov liečby, pacient má byť starostlivo sledovaný, až kým sa toto zlepšenie nedostaví. Je všeobecná klinická skúsenosť, že v skorých fázach zotavovania môže riziko samovraždy vzrásť.

Ostatné psychické poruchy, na liečbu ktorých sa ONELAR predpisuje, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom udalostí spojených so samovraždou. Navyše tieto poruchy môžu byť komorbídne s veľkou depresívnou poruchou. Pri liečbe pacientov s ostatnými psychickými poruchami sa majú preto dodržiavať rovnaké opatrenia ako pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou.

Pacienti s anamnézou udalostí spojených so samovraždou alebo tí, ktorí vykazovali významnú mieru suicidálnych myšlienok pred začatím liečby majú vyššie riziko výskytu suicidálnych myšlienok alebo suicidálneho správania a majú byť počas liečby starostlivo sledovaní. Metaanalýza placebo kontrolovaných klinických štúdií s antidepresívami u psychiatrických ochorení ukázala zvýšené riziko suicidálneho správania u antidepresív v porovnaní s placebo u pacientov mladších ako 25 rokov. V priebehu liečby duloxetínom alebo krátko po jej ukončení boli zaznamenané prípady výskytu suicidálnych myšlienok a suicidálneho správania (pozri časť 4.8).

U pacientov, a najmä u tých s vysokým rizikom, má liečbu sprevádzať starostlivý dohľad, hlavne počas začiatkovej liečby a po zmenách dávky. Pacienti (a opatrovníci pacientov) majú byť upozornení na potrebu sledovať akékoľvek klinické zhoršenie, suicidálne správanie alebo myšlienky a nezvyčajné zmeny správania a na potrebu okamžitého vyhľadania lekárskej pomoci, ak sú tieto príznaky prítomné.

Diabetická periférna neuropatická bolesť

Rovnako ako pri iných liekoch s podobným farmakologickým účinkom (antidepresíva) boli v priebehu liečby duloxetínom alebo krátko po jeho vysadení zaznamenané ojedinelé prípady výskytu suicidálnych predstáv a suicidálneho správania. Čo sa týka rizikových faktorov pre suicidalitu pri depresii, pozri vyššie. Lekári majú povzbudiť svojich pacientov, aby kedykoľvek hlásili akékoľvek znepokojujúce myšlienky alebo pocity, ktoré sa u nich vyskytnú.

Pediatrická populácia

ONELAR sa nemá používať na liečbu detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. V klinických štúdiách bolo u detí a dospievajúcich liečených antidepresívami častejšie pozorované suicidálne správanie (suicidálne pokusy a suicidálne myšlienky) a hostilita (prevažne agresia, protichodné správanie a zlosť) v porovnaní s tými, ktorým bolo podávané placebo. Ak sa rozhodnutie o liečbe založené na klinickej potrebe predsa len urobí, musí byť pacient starostlivo sledovaný kvôli výskytu samovražedných

symptómov (pozri časť 5.1). Navyše chýbajú údaje o bezpečnosti dlhodobého podávania u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja (pozri časť 4.8).

Krvácanie

V súvislosti so selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) a inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu/noradrenalinu (SNRI), vrátane duloxetínu, boli zaznamenané prípady abnormalít spojených s krvácaním, ako sú ekchymóza, purpura a gastrointestinálne krvácanie. Duloxetín môže zvýšiť riziko popôrodného krvácania (pozri časť 4.6). U pacientov užívajúcich antikoagulanty a/alebo lieky, o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu krvných doštičiek (napr. nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo kyselina acetylsalicylová (ASA)) a u pacientov náchylných na krvácanie sa odporúča opatrnosť.

Hyponatrémia

Pri podávaní duloxetínu bola hlásená hyponatrémia, vrátane prípadov, kedy sérová koncentrácia sodíka bola nižšia ako 110 mmol/l. Hyponatrémia môže byť spôsobená syndrómom neadekvátnej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Najviac prípadov hyponatrémie bolo hlásených u starších pacientov, boli spojené najmä s nedávnou anamnézou hyponatrémie alebo so stavmi s predispozíciou k poruche rovnováhy tekutín. Opatrnosť je potrebná u pacientov so zvýšeným rizikom vzniku hyponatrémie ako sú starší pacienti, pacienti s cirhózou alebo dehydrovaní pacienti alebo pacienti liečení diuretikami.

Ukončenie liečby

Pri prerušení liečby je výskyt symptómov z vysadenia častý, hlavne ak je vysadenie náhle (pozri časť 4.8). V klinických štúdiách sa nežiaduce udalosti pri náhlom vysadení liečby vyskytovali približne u 45 % pacientov liečených s liekom ONELAR a u 23 % pacientov užívajúcich placebo. Riziko príznakov z vysadenia pozorovaných u SSRI a SNRI môže závisieť od niekoľkých faktorov, vrátane dĺžky liečby, dávky a rýchlosti znižovania dávky. Najčastejšie hlásené reakcie sú uvedené v časti 4.8. Zvyčajne sú symptómy mierne až stredne závažné, avšak u niektorých pacientov môžu mať závažnejší charakter. Obyčajne sa objavia v priebehu prvých niekoľko dní vysadzovania liečby, ale zriedkavo boli hlásené takéto príznaky u pacientov, ktorí nedopatrením vynechali dávku. Zvyčajne tieto príznaky samy vymiznú, obyčajne v priebehu 2 týždňov, hoci u niektorých osôb to môže trvať dlhšie (2 – 3 mesiace alebo viac). Preto sa pri vysadzovaní liečby odporúča postupné znižovanie dávky duloxetínu počas minimálne 2 týždňov, podľa potreby pacienta (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Údaje o použití duloxetínu v dávke 120 mg u starších pacientov s veľkou depresívnou poruchou a generalizovanou úzkostnou poruchou sú obmedzené. Preto je pri liečbe starších pacientov s maximálnou dávkou potrebná zvýšená opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Akatízia/psychomotorický nepokoj

Užívanie duloxetínu je spájané so vznikom akatízie, ktorá sa prejavuje subjektívne nepríjemným alebo trýznivým nepokojom a potrebou pohybovať sa, často sprevádzané neschopnosťou pokojne sedieť alebo stáť. Najväčšia pravdepodobnosť jej výskytu je v priebehu prvých týždňov liečby. U pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto príznaky, môže byť zvýšenie dávky škodlivé.

Sexuálna dysfunkcia

Selectívne inhibitory spätného vychytávania sérotonínu (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)/inhibitory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalinu (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) môžu vyvolať príznaky sexuálnej dysfunkcie (pozri časť 4.8). Boli prijaté hlásenia o dlhodobej sexuálnej dysfunkcii, pričom príznaky pokračovali aj napriek ukončeniu liečby SSRI/SNRI.

Lieky obsahujúce duloxetín

Duloxetín sa používa pod rôznymi obchodnými názvami vo viacerých indikáciách (liečba diabetickej neuropatickej bolesti, veľkej depresívnej poruchy, generalizovanej úzkostnej poruchy a stresovej inkontinencie moču). Je nutné vyvarovať sa súbežnému používaniu viac ako jedného z týchto liekov.

Hepatitída/zvýšené hodnoty hepatálnych enzýmov

Pri podávaní duloxetínu boli hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane závažných nárastov hladín hepatálnych enzýmov (>10 násobok hornej hranice normy), hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa objavila počas prvých mesiacov liečby. Charakter poškodenia pečene bol prevažne hepatocelulárny. Duloxetín sa má užívať s opatrnosťou u pacientov liečených inými liekmi, ktoré sú spájané s poškodením pečene.

Sacharóza

ONELAR obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): Z dôvodu rizika vzniku sérotonínového syndrómu sa duloxetín nemá používať v kombinácii s neselektívnymi ireverzibilnými inhibítormi monoaminoxidázy (IMAO) alebo minimálne 14 dní od ukončenia liečby IMAO. Vychádzajúc z biologického polčasu duloxetínu je liečbu IMAO možné začať najskôr 5 dní po vysadení lieku ONELAR (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie lieku ONELAR so selektívnymi reverzibilnými IMAO ako je moklobemid sa neodporúča (pozri časť 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilný neselektívny IMAO a nemá sa podávať pacientom užívajúcim ONELAR (pozri časť 4.4).

Inhibitory CYP1A2: Keďže CYP1A2 sa zúčastňuje na metabolizme duloxetínu, súbežné užívanie duloxetínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 pravdepodobne vedie k zvýšenej koncentrácii duloxetínu. Fluvoxamín (100 mg jedenkrát denne) ako silný inhibítor CYP1A2, znížil zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o približne 77 %, pričom 6-násobne vzrástla AUC_{0-t}. ONELAR sa preto nemá podávať v kombinácii so silnými inhibítormi CYP1A2 ako je fluvoxamín (pozri časť 4.3).

Lieky s vplyvom na CNS: Riziko užívania duloxetínu v kombinácii s inými liekmi s vplyvom na CNS nebolo systematicky hodnotené okrem prípadov opísaných v tejto časti. V dôsledku toho sa pri užívaní ONELARU v kombinácii s inými centrálnie pôsobiacimi liekmi alebo látkami vrátane alkoholu a liekov so sedatívnym účinkom (napr. benzodiazepíny, morfinomimetiká, antipsychotiká, fenobarbital, sedatívne antihistaminiká) odporúča postupovať s opatrnosťou.

Sérotonérgické látky: Sérotonínový syndróm bol v zriedkavých prípadoch zaznamenaný u pacientov, ktorí užívali selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a noradrenalínu (SSRI/SNRI) spolu s látkami, ktoré majú sérotonérgické účinky. Odporúča sa opatrnosť v prípade, ak sa ONELAR užíva súbežne so sérotonérgickými látkami akými sú SSRI, SNRI a tricyklické antidepresíva ako klomipramín alebo amitriptylín, IMAO, akými sú moklobemid alebo linezolid, ľubovníkom bodkovaným (*Hypericum perforatum*) alebo triptánmi, buprenorfinom, tramadolom alebo petidínom a tryptofánom (pozri časť 4.4).

Účinok duloxetínu na iné lieky

Lieky metabolizované CYP1A2: Súbežné podávanie duloxetínu (60 mg dvakrát denne) nemalo významný vplyv na farmakokinetiku teofylínu, ktorý je substrátom CYP1A2.

Lieky metabolizované CYP2D6: Duloxetín je mierny inhibítor CYP2D6. Keď sa duloxetín podal v dávke 60 mg dvakrát denne spolu s jednorazovou dávkou dezipramínu (substrát CYP2D6), AUC dezipramínu sa trojnásobne zvýšila. Súbežné podávanie duloxetínu (40 mg dvakrát denne) zvyšuje AUC tolterodínu

(2 mg dvakrát denne) v rovnovážnom stave o 71 %, nijako však neovplyvnilo farmakokinetiku jeho aktívneho 5-hydroxyl metabolitu a úprava dávkovania nie je potrebná. Opatrnosť sa však odporúča v prípade, že sa ONELAR podáva súbežne s liekmi, ktoré sú metabolizované prevažne izoenzýmom CYP2D6 (risperidón, tricyklické antidepresíva [TCAs] ako sú nortriptylín, amitriptylín a imipramín), najmä ak majú úzky terapeutický index (ako flekainid, propafenón a metoprolol).

Perorálne kontraceptíva a iné steroidové látky: výsledky štúdií *in vitro* preukázali, že duloxetín neindukuje katalytickú aktivitu izoenzýmov CYP3A. Špecifické *in vivo* liekové interakčné štúdie sa neuskutočnili.

Antikoagulanciá a antiagreganciá: Opatrnosť je potrebná, keď sa duloxetín kombinuje s perorálnymi antikoagulanciami alebo antiagreganciami kvôli možnému zvýšeniu rizika krvácania, ktoré sa pripisuje farmakodynamickej interakcii. Okrem toho sa zaznamenali zvýšené hodnoty INR u pacientov liečených warfarínom, ktorým sa súbežne podával duloxetín. Avšak súbežné podávanie duloxetínu s warfarínom zdravým dobrovoľníkom v ustálenom stave v rámci farmakologického klinického skúšania nemalo za následok klinicky významné zmeny INR oproti začiatočným hodnotám ani zmeny farmakokinetiky R- alebo S- warfarínu.

Účinok iných liekov na duloxetín

Antacidá a antagonisty H2 receptorov: Súbežné podávanie duloxetínu a antacid obsahujúcich hliník a horčík alebo duloxetínu s famotidínom nijako významne neovplyvnilo rýchlosť či rozsah absorpcie duloxetínu po podaní dávky 40 mg perorálne.

Induktory CYP1A2: Populačné farmakokinetické analýzy preukázali, že fajčiari majú takmer o 50 % nižšie plazmatické koncentrácie duloxetínu než nefajčiari.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

V štúdiách so zvieratami nemal duloxetín vplyv na samčiu fertilitu a u samičiek bol vplyv evidentný iba pri dávkach spôsobujúcich toxicitu pre matku.

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu pri hladinách systémovej expozície (AUC) duloxetínu nižších než je maximálna klinická expozícia (pozri časť 5.3).

Dve veľké observačné štúdie (jedna z USA zahŕňajúca 2 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra a jedna z EÚ zahŕňajúca 1 500 vystavených duloxetínu počas prvého trimestra) nenaznačujú celkové zvýšené riziko závažných vrodených malformácií. Analýza špecifických malformácií, ako sú srdcové malformácie, podáva nepresvedčivé výsledky.

V EÚ štúdií bola expozícia matky duloxetínu počas neskorého tehotenstva (kedykoľvek od 20. týždňa tehotenstva po pôrod) spojená so zvýšeným rizikom predčasného pôrodu (menej ako 2-násobne, čo zodpovedá približne 6 ďalším predčasným pôrodom na 100 žien liečených duloxetínom v neskorom tehotenstve). Väčšina sa vyskytla medzi 35. a 36. týždňom tehotenstva. Táto asociácia sa v štúdií z USA nepozorovala.

Údaje z observačných štúdií v USA poskytli dôkazy o zvýšenom riziku (menej ako 2-násobné) popôrodného krvácania po expozícii duloxetínu počas posledného mesiaca pred pôrodom.

Epidemiologické údaje naznačujú, že používanie SSRI počas tehotenstva, zvlášť v pokročilom štádiu tehotenstva, môže zvýšiť riziko perzistentnej pľúcnej hypertenzie u novorodencov (PPHN). Hoci žiadna

štúdia nesledovala súvislosť medzi PPHN a liečbou SNRI, toto potenciálne riziko sa nedá vylúčiť pri duloxetíne, berúc do úvahy podobný mechanizmus účinku (inhibícia spätného vychytávania sérotonínu).

Ako aj u iných sérotonínergických liekov, ak matka užívala krátko pred pôrodom duloxetín, u novorodenca sa môžu vyskytnúť príznaky z vysadenia. Symptómy z vysadenia pozorované pri duloxetíne môžu zahŕňať hypotóniu, tras, nervozitu, problémy s príjmom potravy, ťažkosti s dýchaním a kŕče. Väčšina prípadov sa vyskytla buď pri pôrode alebo niekoľko dní po pôrode.

ONELAR sa má užívať v priebehu gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos prevyší možné riziko pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú alebo plánujú otehotnieť v priebehu liečby, je potrebné informovať, aby na to upozornili svojho lekára.

Dojčenie

Duloxetín je veľmi málo vylučovaný do ľudského materského mlieka vychádzajúc zo štúdie so 6 pacientkami počas laktácie, ktoré nedojčili svoje deti. Odhadovaná denná dávka u dojčaťa v mg/kg je približne 0,14 % dávky podanej matke (pozri časť 5.2). Keďže nie je známa bezpečnosť podávania duloxetínu u dojčiat, užívanie lieku ONELAR sa počas dojčenia neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Užívanie lieku ONELAR môže súvisieť s výskytom útlmu a závratu. Pacienti majú byť poučení, že v prípade, ak sa u nich objaví útlm alebo závrat, majú sa vyvarovať potenciálne nebezpečných činností, akými sú vedenie vozidiel alebo obsluha strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie uvádzané nežiaduce reakcie u pacientov liečených liekom ONELAR boli nauzea, bolesť hlavy, sucho v ústach, somnolencia a závrat. Väčšinou však boli tieto časté nežiaduce reakcie len mierne či stredne závažné, objavili sa krátko po začiatku terapie a väčšinou mali tendenciu odznieť aj keď liečba pokračovala.

b. Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

Tabuľka 1 uvádza výskyt nežiaducich reakcií zaznamenaný zo spontánnych hlásení a v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (celkovo 9 454 pacientov, 5 703 na duloxetíne a 3 751 na placebe) s diagnózou depresie, generalizovanej úzkostnej poruchy a diabetickej neuropatickej bolesti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<u>Infekcie a nákazy</u>				
		Laryngitída		
<u>Poruchy imunitného systému</u>				
			Anafylaktická reakcia Hypersenzitivita	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<u>Poruchy endokrinného systému</u>				
			Hypotyreóza	
<u>Poruchy metabolizmu a výživy</u>				
	Znížená chuť do jedla	Hyperglykémia (hlásená hlavne u diabetických pacientov)	Dehydratácia Hyponatriémia SIADH ⁶	
<u>Psychické poruchy</u>				
	Nespavosť Agitácia Pokles libida Úzkosť Abnormálny orgazmus Abnormálne sny	Suicidálne myšlienky ^{5,7} Poruchy spánku Bruxizmus Dezorientácia Apatia	Suicidálne správanie ^{5,7} Mánia Halucinácie Agresia a hnev ⁴	
<u>Poruchy nervového systému</u>				
Bolesť hlavy Somnolencia	Závrat Letargia Tras Parestézia	Myoklónia Akatízia ⁷ Nervozita Porucha pozornosti Porucha chuti Dyskinéza Syndróm nepokojných nôh Znížená kvalita spánku	Sérotonínový syndróm ⁶ Kŕče ¹ Psychomotorický nepokoj ⁶ Extrapyramídové symptómy ⁶	
<u>Poruchy oka</u>				
	Rozmazané videnie	Mydriáza Zhoršenie zraku	Glaukóm	
<u>Poruchy ucha a labyrintu</u>				
	Tinitus ¹	Vertigo Bolesť ucha		
<u>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</u>				
	Palpitácie	Tachykardia Supraventrikulárna arytmia, hlavne atriálna fibrilácia		
<u>Poruchy ciev</u>				
	Zvýšenie krvného tlaku ³ Sčervenanie	Synkopa ² Hypertenzia ^{3,7} Ortostatická hypotenzia ² Chlad periférnej časti končatín	Hypertenzná kríza ^{3,6}	
<u>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</u>				
	Zívanie	Zvieranie hrdla Epistaxa	Intersticiálna choroba pľúc ¹⁰ Eozinofilná pneumónia ⁶	
<u>Poruchy gastrointestinálneho traktu</u>				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Nauzea Sucho v ústach	Zápcha Hnačka Bolesť brucha Vracanie Dyspepsia Flatulencia	Gastrointestinálne krvácanie ⁷ Gastroenteritída Grganie Gastritída Dysfágia	Somatitída Hematochézia Zápach z úst Mikroskopická kolitída	
<u>Poruchy pečene a žlčových ciest</u>				
		Hepatitída ³ Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akútne poškodenie pečene	Zlyhanie pečene ⁶ Žltacka ⁶	
<u>Poruchy kože a podkožného tkaniva</u>				
	Zvýšené potenie Vyrážka	Nočné potenie Urtikária Kontaktná dermatitída Studený pot Fotosenzitívne reakcie Zvýšený sklon k tvorbe modrín	Stevensov-Johnsonov syndróm ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožná vaskulitída
<u>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</u>				
	Bolesť svalov a kostí Svalový kŕč	Napätie svalov Záškľby svalov	Trizmus	
<u>Poruchy obličiek a močových ciest</u>				
	Dyzúria Polakizúria	Retencia moču Oneskorené močenie Noktúria Polyúria Slabý prúd moču	Abnormálny zápach moču	
<u>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</u>				
	Erektálna dysfunkcia Porucha ejakulácie Oneskorená ejakulácia	Gynekologické krvácanie Poruchy menštruácie Sexuálna dysfunkcia Testikulárna bolesť	Menopauzálne symptómy Galaktorea Hyperprolaktinémia Popôrodné krvácanie ⁶	
<u>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</u>				
	Pády ⁸ Únava	Bolesť v hrudi ⁷ Neobvyklé pocity Pocit chladu Smäd Zimnica		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
		Malátnosť Pocit tepla Poruchy chôdze		
<u>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</u>				
	Pokles hmotnosti	Nárast hmotnosti Zvýšená hladina kreatinínfosfokinázy v krvi Zvýšená hladina draslíka v krvi	Zvýšená hladina cholesterolu v krvi	

¹ Boli hlásené tiež prípady kŕčov a tinitu po skončení liečby.

² Boli hlásené prípady ortostatickej hypotenzie a synkopy hlavne na začiatku liečby.

³ Pozri časť 4.4.

⁴ Boli hlásené prípady agresie a hnevu hlavne na začiatku liečby alebo po skončení liečby.

⁵ Boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania počas liečby duloxetínom alebo v krátkom čase po skončení liečby (pozri časť 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvencia na základe post-marketingového sledovania nežiaducich reakcií; nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.

⁷ Nie je štatisticky významný rozdiel oproti placebo.

⁸ Pády boli častejšie u starších pacientov (≥ 65 rokov)

⁹ Odhadovaná frekvencia na základe údajov z klinických skúšaní

¹⁰ Odhadovaná frekvencia na základe klinických skúšaní kontrolovaných placebom.

c. Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vysadenie duloxetínu (hlavne náhle) vedie často k vzniku príznakov z vysadenia. Najčastejšie sú hlásené tieto príznaky: závrat, sensorické poruchy (vrátane parestézie alebo vnemov ako pri elektrickom šoku, najmä v hlave), poruchy spánku (vrátane insomnie a intenzívnych snov), únava, somnolencia, agitácia alebo úzkosť, nauzea a/alebo vracanie, tras, bolesť hlavy, myalgia, podráždenosť, hnačka, zvýšené potenie a vertigo.

Zvyčajne sú tieto reakcie, v prípade SSRI a SNRI, mierne až stredne závažné a samé odznejú, avšak u niektorých pacientov môžu byť vážne a/alebo dlhšieho trvania. Preto sa odporúča, ak nie je liečba duloxetínom ďalej potrebná, postupné vysadenie liečby znižovaním dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

V 12-týždňovej akútnej fáze troch klinických štúdií s duloxetínom u pacientov trpiacich diabetickou neuropatickou bolesťou došlo u pacientov liečených duloxetínom k miernemu, avšak štatisticky významnému zvýšeniu hladiny glukózy v krvi nalačno. Hodnoty HbA1c boli stabilné aj u pacientov liečených duloxetínom aj u pacientov s placebom. V následnej fáze týchto štúdií, ktorá trvala až 52 týždňov, sa objavilo v oboch skupinách pacientov zvýšenie hodnoty HbA1c, pričom priemerné zvýšenie bolo o 0,3 % vyššie v skupine pacientov liečených duloxetínom. Zaznamenalo sa tiež mierne zvýšenie glukózy v krvi nalačno a celkového cholesterolu u pacientov liečených duloxetínom, pričom tieto laboratórne testy v kontrolnej skupine ukázali mierny pokles.

QT interval korigovaný podľa srdcovej frekvencie sa u pacientov liečených duloxetínom nelíšil od QT interval zisteného u pacientov užívajúcich placebo. V rámci porovnania pacientov liečených duloxetínom a pacientov užívajúcich placebo pri meraniach QT, PR, QRS alebo QTcB neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely.

d. Pediatrická populácia

V klinických štúdiách bolo duloxetínom liečených celkovo 509 pediatrických pacientov s veľkou depresívnou poruchou vo veku 7 až 17 rokov a 241 pediatrických pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou vo veku 7 až 17 rokov. Vo všeobecnosti bol profil nežiaducich reakcií duloxetínu u detí a dospievajúcich podobný tomu u dospelých.

Celkom u 467 pediatrických pacientov pôvodne randomizovaných na duloxetín v klinických štúdiách došlo k zníženiu hmotnosti v priemere o 0,1 kg počas 10 týždňov v porovnaní s nárastom v priemere o 0,9 kg u 353 pacientov užívajúcich placebo. Následne počas 4- až 6-mesačnej predĺženej fázy mali pacienti v priemere tendenciu k návratu k svojmu pôvodnému percentilu hmotnosti očakávanému na základe populačných údajov o veku a pohlaví rovesníkov (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách v trvaní najviac 9 mesiacov bol u pediatrických pacientov liečených duloxetínom v percentilovom grafe telesnej výšky pozorovaný celkový priemerný pokles o 1 % (pokles o 2 % u detí (7 – 11 rokov) a nárast o 0,3 % u dospelých (12 – 17 rokov)) (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zaznamenali sa prípady predávkovania duloxetínom samotným alebo v kombinácii s inými liekmi, v dávke 5400 mg. Vyskytlo sa i niekoľko prípadov úmrtia, najmä pri predávkovaní kombináciou liekov, ale aj pri predávkovaní samotným duloxetínom v dávke približne 1000 mg. Príznaky a symptómy predávkovania (samotným duloxetínom alebo v kombinácii s inými liekmi) zahŕňajú somnolenciu, kómu, sérotonínový syndróm, záchvaty, vracanie a tachykardiu.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum duloxetínu, ale ak sa vyskytne sérotonínový syndróm, má sa zvážiť špecifická liečba (ako je cyproheptadín a/alebo kontrola teploty). Je potrebné zabezpečiť priechodnosť dýchacích ciest. Zároveň sa odporúča monitorovať funkciu srdca ako aj všetky vitálne funkcie spolu s náležitými symptomatickými a podpornými opatreniami. Výplach žalúdka sa môže indikovať, ak je prevedený ihneď po požití alebo u symptomatických pacientov. Aktívne uhlie môže byť prospešné na obmedzenie absorpcie. Duloxetín má rozsiahly objem distribúcie a je málo pravdepodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfúzia či výmenná perfúzia mohli byť v tomto prípade prospešné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antidepresíva, ATC kód: N06AX21

Mechanizmus účinku

Duloxetín je kombinovaný inhibítor spätného vychytávania sérotonínu (5-HT) a noradrenalínu (NA). Slabo inhibuje spätné vychytávanie dopamínu, bez významnej afinity k histamínovým, dopamínergickým, cholinergickým a adrenergickým receptorom. V závislosti od dávky zvyšuje duloxetín extracelulárne hladiny sérotonínu a noradrenalínu v rozličných častiach mozgu zvierat.

Farmakodynamické účinky

V predklinických modeloch neuropatickej a zápalovej bolesti duloxetín normalizoval prah bolesti a v rámci modelu perzistentnej bolesti zmiernoval bolestivé reagovanie. Predpokladá sa, že inhibičný účinok duloxetínu na bolesť je dôsledkom potenciácie zostupných bolestí inhibujúcich dráh v centrálnom nervovom systéme.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Veľká depresívna porucha: Duloxetín bol skúmaný v klinickom programe, do ktorého bolo zaradených 3158 pacientov (1285 pacientorokov expozície), ktorí spĺňali kritériá DSM-IV pre veľkú depresívnu poruchu. Účinnosť duloxetínu pri odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne bola preukázaná v troch

z troch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych (krátkodobých) štúdiách s fixnou dávkou u dospelých ambulantných pacientov s veľkou depresívnou poruchou. Celkovo sa účinnosť duloxetínu preukázala pri denných dávkach v rozmedzí od 60 do 120 mg v celkovo piatich zo siedmich randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych (krátkodobých) štúdiách s fixnou dávkou u dospelých ambulantných pacientov s veľkou depresívnou poruchou.

Duloxetín preukázal štatistickú prevahu nad placebom pri meraní zlepšenia celkového skóre 17-bodovej Hamiltonovej škály na posudzovanie depresie (HAM-D) (vrátane emočných aj somatických symptómov depresie). Miera odpovede na liečbu a remisie boli taktiež štatisticky významne vyššie pri duloxetíne ako pri placebe. Iba malá časť pacientov zahrnutých do pivotných klinických štúdií mala závažnú depresiu (vstupné skóre HAM-D>25).

V štúdiu zameranej na prevenciu relapsu boli pacienti reagujúci na 12-týždňovú otvorenú akútnu liečbu duloxetínom v dávke 60 mg jedenkrát denne randomizovaní na užívanie duloxetínu 60 mg jedenkrát denne alebo na užívanie placebo ďalších 6 mesiacov. Duloxetín v dávke 60 mg jedenkrát denne preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom ($p=0,004$) v hodnotení hlavného cieľa štúdie, prevencie relapsu depresie, hodnoteného časom do relapsu. Incidencia relapsu počas nasledovného 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia bola 17 % pre duloxetín a 29 % pre placebo.

Počas 52-týždňovej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej liečby mali pacienti s rekurentnou veľkou depresívnou poruchou liečení duloxetínom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo podstatne dlhšie ($p < 0,001$) obdobie bez príznakov. Všetci pacienti odpovedali na duloxetín počas predošlej otvorenej (open-label) liečby s dávkou 60 až 120 mg/deň počas 28 až 34 týždňov. V priebehu 52-týždňovej placebom kontrolovanej dvojito zaslepenej liečby sa vrátili príznaky depresie 14,4 % pacientom liečených duloxetínom a 33,1 % pacientom užívajúcim placebo ($p < 0,001$).

Účinnosť duloxetínu 60 mg raz denne u starších depresívnych pacientov (≥ 65 rokov) bol konkrétny hodnotený v štúdiu, ktorá preukázala štatisticky významný rozdiel v redukcii HAMD17 skóre u pacientov liečených duloxetínom v porovnaní s placebom. Znášanlivosť duloxetínu 60 mg raz denne u starších pacientov bola porovnateľná s tou pozorovanou u mladších pacientov. Avšak, údaje o starších pacientoch vystavených maximálnej dávke (120 mg denne) sú obmedzené a preto sa pri liečbe tejto populácie odporúča opatrnosť.

Generalizovaná úzkostná porucha: Duloxetín preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom vo všetkých piatich štúdiách vrátane štyroch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných akútnych štúdií a štúdie na prevenciu relapsu u dospelých pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Duloxetín preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom meranú zlepšením celkového skóre na Hamiltonovej škále na posudzovanie úzkosti (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) a celkového skóre funkčného poškodenia na Sheehanovej škále (Sheehan Disability Scale, SDS). Pomer odpovede na liečbu a remisie bola taktiež vyššia pri duloxetíne ako pri placebe. Duloxetín preukázal porovnateľnú účinnosť s venlafaxínom, čo sa týka zlepšenia celkového skóre HAM-A.

V štúdiu zameranej na prevenciu relapsu boli pacienti s odpoveďou na 6-mesačnú otvorenú akútnu liečbu duloxetínu randomizovaní na užívanie duloxetínu alebo placebo počas ďalších 6 mesiacov. Duloxetín v dávke 60 mg až 120 mg jedenkrát denne preukázal štatisticky významnú prevahu nad placebom ($p < 0,001$) v prevencii relapsu, ktorá bola hodnotená časom do relapsu. Incidencia relapsu počas nasledujúceho 6-mesačného dvojito zaslepeného obdobia bola 14 % pre duloxetín a 42 % pre placebo.

V klinickom skúšaní sa vyhodnotila účinnosť duloxetínu 30 – 120 mg (vo flexibilnom dávkovaní) raz denne u starších pacientov (> 65 rokov) s generalizovanou úzkostnou poruchou a preukázala štatisticky významné zlepšenie celkového HAM-A skóre u pacientov liečených duloxetínom oproti pacientom

liečeným placebom. Účinnosť a bezpečnosť duloxetínu 30 – 120 mg raz denne u starších pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou boli podobné ako v štúdiách s mladšími dospelými pacientmi. Avšak údaje o starších pacientoch vystavených maximálnej dávke (120 mg denne) sú obmedzené, a preto sa odporúča na liečbu starších pacientov touto dávkou pristupovať s opatrnosťou.

Diabetická periférna neuropatická bolesť: Účinnosť duloxetínu v liečbe diabetickej neuropatickej bolesti bola preukázaná v dvoch randomizovaných, 12 týždňov trvajúcich, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s fixnou dávkou u dospelých (22 až 88 rokov), ktorí minimálne 6 mesiacov trpia diabetickou neuropatickou bolesťou. Pacienti, ktorí spĺňali diagnostické kritériá pre veľkú depresívnu poruchu boli z týchto štúdií vylúčení. Primárnym parametrom bola týždenná stredná hodnota 24-hodinovej priemernej bolesti, ktorú pacienti hodnotili na 11 bodovej Likertovej škále pričom si záznamy zapisovali do denníka.

V oboch štúdiách duloxetín v dávke 60 mg jedenkrát denne a 60 mg dvakrát denne signifikantne zmiernoval bolesť v porovnaní s placebom. U niektorých pacientov bol tento účinok zjavný už v priebehu prvého týždňa liečby. Rozdiel priemerného zlepšenia pri porovnaní oboch uvedených aktívnych ramien liečby nebol významný. Redukciu bolesti o minimálne 30 % uviedlo približne 65 % pacientov liečených duloxetínom v porovnaní so 40 % pacientov užívajúcich placebo. Počty zodpovedajúce aspoň 50 % redukcii bolesti boli 50 % pre duloxetín a 26 % pre placebo. Hodnoty klinickej odpovede (zmiernenie bolesti o 50 % a viac) boli analyzované s ohľadom na to, či pacient v priebehu liečby trpel somnolenciou alebo nie. U pacientov, ktorí netrpeli somnolenciou, bola klinická odpoveď zaznamenaná u 47 % pacientov užívajúcich duloxetín a u 27 % pacientov užívajúcich placebo. Podiel klinickej odpovede u pacientov, ktorí zaznamenali problémy so somnolenciou bol 60 % pri duloxetíne a 30 % pri placebe. U pacientov, ktorí v priebehu 60 dní nezaznamenali zmiernenie bolesti ani o 30 %, bolo takéto zlepšenie v priebehu ďalšej liečby nepravdepodobné.

V dlhodobej otvorenej nekontrolovanej štúdii pretrvávalo zmenšenie bolesti u pacientov odpovedajúcich na 8-týždennú liečbu duloxetínom 60 mg jedenkrát denne počas nasledujúcich 6 mesiacov, podľa merania zmeny skóre položky „24-hodinová priemerná bolesť“ na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populácia

Neboli vykonané štúdie s duloxetínom u pacientov mladších ako 7 rokov.

Boli vykonané dve randomizované dvojito zaslepené paralelné klinické štúdie s 800 pediatrickými pacientmi s veľkou depresívnu poruchou vo veku 7 až 17 rokov (pozri časť 4.2). Tieto dve štúdie zahŕňali 10-týždňovú placebom a aktívnu látkou (fluoxetínom) kontrolovanú fázu, po ktorej nasledovala 6-mesačná fáza aktívne kontrolovanej pokračovacej liečby. Ani duloxetín (30 – 120 mg) ani aktívne kontrolované rameno (fluoxetín 20 – 40 mg) sa štatisticky neodlíšili od placeba v zmene celkového skóre Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R) od začiatku až do konca. Ukončenie skúšania z dôvodu nežiaducich udalostí, najmä kvôli nauzei, bol vyšší u pacientov užívajúcich duloxetín ako u tých, čo užívali fluoxetín. Počas 10-týždňovej liečebnej časti akútnej liečby bolo hlásené suicidálne správanie (duloxetín 0/333 [0 %], fluoxetín 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Počas celého 36-týždňového trvania štúdie 6 z 333 pacientov pôvodne randomizovaných na duloxetín a 3 z 225 pôvodne randomizovaných na fluoxetín zaznamenali suicidálne správanie (incidencia upravená podľa expozície 0,039 udalostí na pacientorok pri duloxetíne a 0,026 pri fluoxetíne). Navyše u jedného pacienta, ktorý prešiel z placeba na duloxetín, sa vyskytlo suicidálne správanie v čase, keď užíval duloxetín.

Randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej klinickej skúšky sa zúčastnilo 272 pacientov vo veku 7 – 17 rokov s generalizovanou úzkostnou poruchou (GAD). Klinické skúšanie zahŕňalo 10-týždňovú placebom kontrolovanú akútnu fázu, po ktorej nasledovala 18-týždňová predĺžená fáza. V tomto klinickom skúšaní bol použitý flexibilný dávkovací režim, aby bolo umožnené pomalé zvyšovanie dávky z 30 mg jedenkrát denne na vyššie dávky (najviac 120 mg jedenkrát denne). Liečba duloxetínom ukázala po 10 týždňoch liečby štatisticky výrazne vyššie zlepšenie príznakov GAD, pri

meraní pomocou skóre závažnosti PARS pre GAD (priemerný rozdiel medzi duloxetínom a placebom bol 2,7 bodov [95 % CI 1,3 – 4,0]) po 10 týždňoch liečby. Pretrvanie účinku nebolo hodnotené. Počas 10-týždňovej fázy akútnej liečby sa neukázal žiaden štatisticky významný rozdiel v prerušení liečby z dôvodu nežiaducich udalostí medzi skupinami s duloxetínom a placebom. U dvoch pacientov, ktorí prešli z placeba na duloxetín po akútnej liečbe, sa počas užívania duloxetínu v predĺženej fáze vyskytlo samovražedné správanie. Závbery vzhľadom na celkový pomer prínosu a rizika neboli pre túto vekovú skupinu stanovené (pozri tiež časti 4.2 a 4.8).

U pediatrických pacientov s juvenilným primárnym fibromyalgickým syndrómom (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS) sa uskutočnila jediná štúdia, v ktorej sa skupina liečená duloxetínom neodseparovala od placebovej skupiny pri primárnom meraní účinnosti. Z tohto dôvodu nie sú dôkazy o účinnosti u tejto populácie pediatrických pacientov. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia duloxetínu bola vykonaná u 184 adolescentov vo veku 13 až 18 rokov (priemerný vek 15,53 rokov) s JPFS. Štúdia zahŕňala 13-týždňové dvojito zaslepené obdobie, v ktorom boli pacienti randomizovaní na duloxetín 30 mg/60 mg denne alebo placebo. Duloxetín nepreukázal účinnosť pri znižovaní bolesti, meranej na základe primárneho výsledku priemerného koncového ukazovateľa skóre BPI (Brief Pain Inventory): priemerná zmena najmenších štvorcov (LS) v priemernom skóre BPI po 13 týždňoch v porovnaní s východiskovým stavom v BPI bola -0,97 v skupine s placebom, v porovnaní s -1,62 v skupine s duloxetínom 30/60 mg ($p = 0,052$). Výsledky bezpečnosti z tejto štúdie boli v súlade so známym bezpečnostným profilom duloxetínu.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s duloxetínom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie v liečbe veľkej depresívnej poruchy, diabetickej neuropatickej bolesti a generalizovanej úzkostnej poruchy (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetín sa podáva ako samostatný enantiómér. Duloxetín sa extenzívne metabolizuje prostredníctvom oxidatívnych enzýmov (CYP1A2 a polymorfný CYP2D6) s následnou konjugáciou. Farmakokinetika duloxetínu preukazuje veľkú interindividuálnu variabilitu (všeobecne 50 – 60 %), čiastočne v súvislosti s pohlavím, vekom, fajčiarskymi návykmi a typom metabolizéra CYP2D6.

Absorpcia: Duloxetín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva s C_{max} 6 hodín po podaní dávky. Absolútna perorálna biologická dostupnosť duloxetínu je 32 % až 80 % (priemer 50 %). Potrava predlžuje čas potrebný na dosiahnutie najvyššej koncentrácie zo 6 na 10 hodín a okrajovo znižuje rozsah absorpcie (približne 11 %). Tieto zmeny nemajú klinický význam.

Distribúcia: Približne 96 % duloxetínu sa viaže na ľudské plazmatické proteíny. Duloxetín sa viaže tak na albumín ako aj na alfa-1 kyslý glykoproteín. Väzba na proteíny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek či pečene.

Biotransformácia: Duloxetín sa extenzívne metabolizuje a jeho metabolity sa vylučujú predovšetkým močom. Obidva cytochrómy P450-2D6 ako aj 1A2 katalyzujú tvorbu dvoch hlavných metabolitov, glukuronidového konjugátu 4-hydroxyduloxetínu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy 6-metoxyduloxetínu. Vychádzajúc zo štúdií *in vitro*, cirkulujúce metabolity duloxetínu sú považované za farmakologicky neaktívne. Farmakokinetika duloxetínu u pacientov, ktorí sú slabými metabolizérmi CYP2D6, nebola špecificky sledovaná. Obmedzené údaje naznačujú, že plazmatické hladiny duloxetínu sú u týchto pacientov vyššie.

Eliminácia: Počas eliminácie duloxetínu sa pohybuje v rozmedzí od 8 do 17 hodín (priemerne 12 hodín). Plazmatický klírens po intravenózne aplikácii dávky sa pohybuje v rozpätí 22 l/h až 46 l/h (priemerne 36 l/h). Zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu po perorálnom podaní sa pohybuje od 33 to 261 l/h (priemer 101 l/h).

Osobitné skupiny pacientov

Pohlavie: Medzi mužmi a ženami boli zistené farmakokinetické rozdiely (zdanlivý plazmatický klírens je u žien asi o 50 % nižší). Vychádzajúc z prekryvania sa rozmedzia klírnsu, farmakokinetické rozdiely na základe pohlavia neopodstatňujú odporúčanie užívať nižšie dávky u pacientok.

Vek: Medzi mladšími a staršími ženami (≥ 65 rokov) boli zistené farmakokinetické rozdiely (u starších pacientok sa zvyšuje AUC asi o 25 % a polčas vylučovania je asi o 25 % dlhší), magnitúda týchto zmien však nie je dostatočná na to, aby opodstatňovala úpravu dávkovania. Všeobecne sa odporúča opatrnosť pri liečbe starších pacientov (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek: Pacienti s obličkovým ochorením v konečnej fáze (End Stage Renal Disease - ESRD) podrobujúci sa dialýze mali oproti zdravým jedincom dvakrát vyššie hodnoty C_{max} a AUC duloxetínu. Farmakokinetické údaje o duloxetíne u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene: Stredne závažné ochorenie pečene (Child Pugh trieda B) malo vplyv na farmakokinetiku duloxetínu. V porovnaní so zdravými jedincami, u pacientov so stredne závažným ochorením pečene bol zdanlivý plazmatický klírens duloxetínu o 79 % nižší, zdanlivý terminálny polčas 2,3-krát dlhší a AUC 3,7-krát vyššie. Farmakokinetika duloxetínu a jeho metabolitov u pacientov s miernou alebo závažnou nedostatočnosťou pečene nebola sledovaná.

Dojčiace ženy: Dispozícia duloxetínu bola skúmaná u 6 dojčiacich žien, ktoré boli minimálne 12 týždňov po pôrode. Duloxetín je detekovateľný v materskom mlieku a rovnovážne koncentrácie v materskom mlieku tvoria asi jednu štvrtinu plazmatickej koncentrácie. Množstvo duloxetínu v materskom mlieku je približne 7 $\mu\text{g}/\text{deň}$ pri dávkovaní 40 mg dvakrát denne. Laktácia neovplyvňovala farmakokinetiku duloxetínu.

Pediatriká populácia: Farmakokinetika duloxetínu u pediatrických pacientov vo veku 7 až 17 rokov s veľkou depresívnou poruchou po perorálnom podaní dávok 20 až 120 mg raz denne bola charakterizovaná pomocou analýz modelovania populácie založených na údajoch z 3 štúdií. Model naznačujúci ustálenú plazmatickú koncentráciu duloxetínu u pediatrických pacientov sa pohyboval v rozmedzí koncentrácie pozorovanom u dospelých pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štandardnej sérii testov duloxetín nebol genotoxický a u potkanov nebol karcinogénny. V štúdií karcinogenity na potkanoch boli v pečeni spozorované multijadrové bunky bez prítomnosti iných histopatologických zmien. Mechanizmus, ktorý to spôsobuje, ani klinická závažnosť nie sú známe. U samíc myší, ktoré dostávali duloxetín počas 2 rokov, bola iba pri vysokej dávke (144 mg/kg/deň) zvýšená incidencia hepatocelulárnych adenómov a karcinómov, tieto však boli považované za sekundárne k indukcii mikrozomálnych hepatálnych enzýmov. Nie je známe, či sú tieto údaje získané pozorovaním myší, relevantné pre ľudí. Samičky potkanov, ktoré dostávali duloxetín (45 mg/kg/deň) pred a počas párenia a na začiatku gravidity, mali pokles príjmu materskej potravy a telesnej hmotnosti, poruchy estrálneho cyklu, pokles indexu živonarodeného a žijúceho potomstva a retardáciu rastu potomstva pri úrovniach systémovej expozície, ktoré podľa odhadu dosahovali väčšinou úroveň maximálnej klinickej expozície (AUC). V štúdií embryotoxicity u králikov bola pri úrovniach systémovej expozície pod maximálnou klinickou expozíciou (AUC) pozorovaná vyššia incidencia kardiovaskulárnych a skeletálnych malformácií. V inej štúdií, ktorá skúmala vyššiu dávku inej soli duloxetínu, žiadne malformácie pozorované neboli. V rámci štúdií prenatálnej/postnatálnej toxicity na potkanoch duloxetín indukoval nežiaduce účinky v správaní mláďat pri expozíciách nižších ako je maximálna klinická expozícia (AUC).

Štúdie s nedospelými potkanmi ukázali prechodné účinky v neurobehaviorálnej oblasti, taktiež významné zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy, indukciu hepatálnych enzýmov a hepatocelulárnu vakuolizáciu pri dávkach 45 mg/kg/deň. Všeobecný profil toxicity duloxetínu u nedospelých potkanov bol podobný s tým u dospelých potkanov. Výška dávky, ktorá nevyvoláva nežiaduce účinky, bola stanovená na 20 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro pelety:

cukor, zrnený (sacharóza, kukuričný škrob)

Potáh pelety:

hypromelóza 2910/5

krospovidón typ A

sacharóza

acetosukcinát hypromelózy

trietyl-citrát (E1505)

mastenec

makrogol 8000

oxid titaničitý (E171)

Obal kapsuly:

oxid titaničitý (E171)

želatína

laurylsíran sodný

erytrozín (E127)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PE/PVDC-Alu priehľadné blistre: 2 roky

PA/Alu/PVC-Alu blistre: 2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PA/Alu/PVC-Alu blister a PVC/PE/PVDC-Alu priehľadný blister.

Veľkosť balenia: blistre po 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 a 500 kapsulách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd.
1-10 Constantinoupoleos Street
3011 Limassol
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0158/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. apríla 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2022