

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Onelar 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje duloxetinum 30 mg (jako duloxetini hydrochloridum).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 76,5 mg sacharózy a 0,0009 mg azorubinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

Tvrdá želatinová tobolka velikosti „3“ o délce přibližně 15,9 mm s bílým tělem a modrým víčkem obsahující téměř bílé pelety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba depresivní poruchy
- Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti
- Léčba generalizované úzkostné poruchy

Onelar je indikován k léčbě dospělých.

Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní porucha

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti hodnoceny dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den. Neexistuje však žádný klinický důkaz, který by naznačoval, že pacientům nereagujícím na počáteční doporučenou dávku prospěje její zvyšování.

Odpověď na léčbu lze obvykle pozorovat po 2–4 týdnech léčby.

Po stabilizaci antidepresivní odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu. U pacientů odpovídajících na léčbu duloxetinem a s anamnézou opakovaných epizod deprese může být zvažena další dlouhodobá léčba dávkou od 60 do 120 mg/den.

Generalizovaná úzkostná porucha

Doporučená počáteční dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně, nezávisle na jídle. U pacientů bez dostatečné odpovědi má být dávka zvýšena na 60 mg/den, což je u většiny pacientů obvyklá udržovací dávka.

U pacientů s průvodní depresivní poruchou je zahajovací a udržovací dávka 60 mg jednou denně (viz také výše uvedené doporučené dávkování).

Dávky do 120 mg denně byly prokázány jako účinné a byly hodnoceny z hlediska bezpečnosti v klinických studiích. U pacientů může být v případě nedostatečné odpovědi na dávku 60 mg zváženo zvýšení dávky až na 90 nebo 120 mg. Zvyšování dávky má být založeno na klinické odpovědi a snášenlivosti.

Po stabilizaci terapeutické odpovědi se doporučuje pokračovat v léčbě po dobu několika měsíců, aby se zabránilo relapsu.

Diabetická periferní neuropatická bolest

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně nezávisle na jídle. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti vyhodnocovány dávky vyšší než 60 mg až do maximální dávky 120 mg/den v rovnoměrně rozdělených dávkách. Plazmatické koncentrace duloxetinu vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu dávkou 60 mg, proto mohou být prospěšné vyšší dávky.

Odpověď na léčbu má být vyhodnocena po dvou měsících. U pacientů s nedostatečnou počáteční odpovědí je po této době již další odpověď nepravděpodobná.

Přínos léčby má být pravidelně (nejméně každé tři měsíce) vyhodnocován (viz bod 5.1).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Pouze vyšší věk není u starších pacientů důvodem k úpravě dávkování. Nicméně stejně jako u jiných přípravků je nutná zvýšená opatrnost při léčbě starších pacientů, zejména při podávání duloxetinu v dávce 120 mg denně při léčbě depresivní poruchy nebo generalizované úzkostné poruchy, kde jsou k dispozici omezené údaje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Onelar nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje zhoršení jaterních funkcí (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 80 ml/min) není třeba dávkování upravovat. Onelar nesmí užívat pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

Duloxetin se nemá užívat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let k léčbě depresivní poruchy z důvodu bezpečnosti a účinnosti (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě generalizované úzkostné poruchy u pediatrických pacientů ve věku 7–17 let nebyla stanovena. Aktuálně dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla stanovena. K dispozici nejsou žádné údaje.

Ukončení léčby

Léčba nemá být ukončena náhle. Při ukončování léčby přípravkem Onelar má být dávka snižována postupně v průběhu nejméně jednoho až dvou týdnů, aby se snížilo riziko možných příznaků z vysazení (viz body 4.4 a 4.8). Jestliže se po snížení dávky nebo po ukončení léčby objeví netolerovatelné příznaky, může se zvážet návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař ve snižování dávky dále pokračovat, ale pomalejším tempem.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Současné podávání přípravku Onelar a neselektivních ireverzibilních inhibitorů monoaminooxidázy (IMAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Onemocnění jater způsobující poškození jaterních funkcí (viz bod 5.2)
- Přípravek Onelar se nesmí užívat v kombinaci s fluvoxaminem, ciprofloxacinem nebo enoxacinem (tj. se silnými inhibitory CYP1A2), protože tato kombinace způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací duloxetinu (viz bod 4.5).
- Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min, viz bod 4.4)

Zahájení léčby přípravkem Onelar je kontraindikováno u pacientů s nekontrolovanou hypertenzí, protože může vystavit tyto pacienty potenciálnímu riziku hypertenzní krize (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mánie a epileptické záchvaty

Onelar je třeba s opatrností podávat pacientům, v jejichž anamnéze je mánie nebo diagnóza bipolární poruchy a/nebo záchvaty křečí.

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla hlášena mydriáza. Je proto nutné dbát opatrnosti, má-li být přípravek Onelar předepisován pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo pacientům ohroženým akutním glaukomem s úzkým úhlem.

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav mohl být ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, má být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, má být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí nesmí být léčba duloxetinem zahájena (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin na hemodialýze (clearance kreatininu < 30 ml/min) dochází ke zvýšení plazmatické koncentrace duloxetinu. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin viz bod 4.3. Informace o pacientech s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin viz bod 4.2.

Serotoninový syndrom / neuroleptický maligní syndrom

Stejně jako u ostatních serotonergních látek se může při léčbě duloxetinem vyskytnout serotoninový syndrom nebo neuroleptický maligní syndrom (NMS), potenciálně život ohrožující stav, zvláště při současném užívání dalších serotonergních látek (včetně SSRI, SNRI, tricyklických antidepresiv nebo triptanů), látek, které narušují serotoninový metabolismus, jako jsou IMAO, nebo antipsychotik a dalších antagonistů dopaminu, které mohou ovlivňovat serotonergní neurotransmiterové systémy (viz body 4.3 a 4.5).

Příznaky serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu (např. agitovanost, halucinace, kóma), autonomní nestabilitu (např. tachykardii, nestabilní krevní tlak, hypertermii), neuromuskulární poruchy (např. hyperreflexii, poruchy koordinace) a/nebo gastrointestinální příznaky (např. nauzeu, zvracení, průjem). Serotoninový syndrom ve své nejzávažnější formě může připomínat

NMS, který zahrnuje hypertermii, svalovou rigiditu, zvýšené hladiny sérové kreatininkinázy, autonomní nestabilitu s možným rychlým kolísáním vitálních funkcí a změnami duševního stavu.

Je-li současné užívání duloxetinu a dalších serotonergních látek/neuroleptik, které mohou ovlivňovat serotonergní a/nebo dopaminergní neurotransmitterové systémy, klinicky opodstatněné, doporučuje se pečlivé sledování pacienta, zejména na začátku léčby a při zvyšování dávek.

Třezalka tečkovaná

K nežádoucím účinkům může častěji docházet při současném užívání přípravku Onelar a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Sebevražda

Depresivní porucha a generalizovaná úzkostná porucha: Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražděných myšlenek, sebepoškození a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Protože se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je přípravek Onelar předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou být tyto stavy komorbidní s depresivní epizodou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními proto musí být dodržována stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní epizodou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražděné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražděných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni. Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných na dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražděného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly hlášeny případy sebevražděných myšlenek a sebevražděného jednání (viz bod 4.8).

Součástí terapie musí být pečlivé sledování pacientů, a zejména vysoce rizikových pacientů, obzvláště na začátku medikamentózní léčby a při změnách dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakéhokoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražděného chování nebo myšlenek a nezvyklých změn v chování, a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Diabetická periferní neuropatická bolest: Stejně jako u jiných přípravků s podobným farmakologickým účinkem (antidepresiva) byly i při léčbě duloxetinem a krátce po jeho vysazení popsány ojedinělé případy výskytu sebevražděných myšlenek a chování. Rizikové faktory týkající se sebevraždy při depresi viz výše. Lékaři mají pacienty vybízet, aby kdykoli hlásili všechny znepokojivé myšlenky nebo pocity.

Použití u dětí a dospívajících mladších 18 let

Přípravek Onelar se nesmí používat při léčbě dětí a dospívajících mladších 18 let. Sebevražděné chování (sebevražděné pokusy, sebevražděné myšlenky) a hostilita (především agresivita, opoziční chování a hněv) byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy než u dětí užívajících placebo. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků suicidálního chování (viz bod 5.1). Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj (viz bod 4.8).

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu byly hlášeny krvácivé projevy jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Duloxetin může zvýšit riziko

poporodního krvácení (viz bod 4.6). Opatrnosti je třeba dbát u pacientů, kteří používají antikoagulantia a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselina acetylsalicylová (ASA)), a také u pacientů se známým sklonem ke krvácení.

Hyponatremie

Při podávání duloxetinu byla hlášena hyponatremie, včetně případů s hladinou sodíku nižší než 110 mmol/l. Hyponatremie může být způsobena syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Většina případů hyponatremie byla hlášena u starších pacientů, obzvláště ve spojení s nedávným výskytem porušené rovnováhy tekutin anebo při predispozici k ní. Opatrnosti je zapotřebí u pacientů se zvýšeným rizikem vzniku hyponatremie, jako jsou starší pacienti, pacienti s cirhózou, nebo dehydratovaní pacienti nebo pacienti léčení diuretiky.

Ukončení léčby

Při ukončení léčby jsou příznaky z vysazení časté, zvláště je-li léčba ukončena náhle (viz bod 4.8). V klinických studiích se při náhlém ukončení léčby objevily nežádoucí účinky přibližně u 45 % pacientů léčených duloxetinem a 23 % pacientů užívajících placebo. Riziko abstinčních příznaků pozorované u SSRI a SNRI může být závislé na různých faktorech zahrnujících délku léčby, dávku a rychlost redukce dávky. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny v bodě 4.8. Obecně jsou tyto příznaky mírné až střední intenzity, u některých pacientů však mohou být vážnější. Obvykle se objevují v průběhu několika prvních dnů po ukončení léčby, velmi vzácně ovšem byly tyto příznaky hlášeny u pacientů, kteří neúmyslně vynechali dávku. Obecně tyto účinky samy mizí v průběhu 2 týdnů, ačkoliv u některých jednotlivců může být jejich trvání delší (2–3 měsíce nebo více). Při ukončování léčby se proto doporučuje snižovat dávku duloxetinu postupně v průběhu nejméně 2 týdnů, podle potřeb pacienta (viz bod 4.2).

Starší pacienti

O použití duloxetinu v dávce 120 mg u starších pacientů s depresivní poruchou a s generalizovanou úzkostnou poruchou jsou k dispozici pouze omezené údaje. Proto je třeba při léčbě starších pacientů maximální denní dávkou dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Tyto účinky se nejčastěji vyskytují během prvních týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

Sexuální dysfunkce

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

Duloxetin se používá pod různými obchodními názvy ve více indikacích (léčba diabetické neuropatické bolesti, depresivní porucha, generalizovaná úzkostná porucha a stresová močová inkontinence). Je nutné se vyvarovat užívání více než jednoho z těchto přípravků současně.

Hepatitida/zvýšení hladiny jaterních enzymů

Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy poškození jater, včetně závažného zvýšení hladiny jaterních enzymů (> 10násobek horní hranice normy), hepatitidy a žloutenky (viz bod 4.8). Většina z nich se objevila v průběhu prvních měsíců léčby. Charakter poškození jater byl převážně hepatocelulární. Duloxetin musí být podáván s opatrností pacientům léčených dalšími léčivými přípravky spojenými s poškozením jater.

Sacharóza

Onelar obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí by tento přípravek neměli užívat.

Azorubin

Onelar 30 mg obsahuje azorubin, který může způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO): vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu se duloxetin nesmí užívat v kombinaci s neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) nebo po dobu nejméně 14 dní po ukončení léčby IMAO. S ohledem na biologický poločas duloxetinu lze léčbu IMAO zahájit nejdříve 5 dní po vysazení přípravku Onelar (viz bod 4.3).

Současné podávání přípravku Onelar se selektivními reverzibilními IMAO jako je moklobemid se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem Onelar se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP1A2: vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně zvyšuje koncentraci duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jednou denně), silný inhibitor CYP1A2, snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6násobně. Proto se Onelar nesmí podávat v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jakým je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léky ovlivňující CNS: riziko vyplývající z podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se doporučuje při podávání přípravku Onelar v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky: vzácně byl serotoninový syndrom hlášen u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek Onelar podáván současně se serotonergními látkami, jako jsou SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) nebo triptany, buprenorfin, tramadol nebo pethidin a tryptofan (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP1A2: současné podávání duloxetinu (60 mg dvakrát denně) neovlivnilo významně farmakokinetiku theofylinu, substrátu CYP1A2.

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP2D6: duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Při podávání duloxetinu v dávce 60 mg dvakrát denně spolu s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, vzrostla hodnota AUC desipraminu trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje hodnotu AUC tolterodinu (2 mg dvakrát denně) v rovnovážném stavu o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxylovaného metabolitu; úprava dávky není nutná. Opatrnost se doporučuje, je-li Onelar podáván současně s léčivem, která jsou převážně metabolizována prostřednictvím CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva [TCAs] jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

Perorální antikoncepční přípravky a ostatní steroidní látky: výsledky studií *in vitro* ukazují, že duloxetin neindukuje katalytickou aktivitu CYP3A. Specifické studie lékových interakcí *in vivo* nebyly provedeny.

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů: vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci, má být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Navíc při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné

podávání duloxetinu společně s warfarinem za podmínek rovnovážného stavu zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám ani změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

Antacida a antagonisté H₂ receptorů: současné podání duloxetinu s antacidy s obsahem hliníku a hořčíku nebo duloxetinu v kombinaci s famotidinem nemělo žádný výrazný vliv na rychlost či míru absorpce duloxetinu po podání perorální dávky 40 mg.

Induktory CYP1A2: analýzy populačních farmakokinetických studií prokázaly, že u kuřáků jsou plazmatické koncentrace duloxetinu ve srovnání s nekuřáky téměř o 50 % nižší.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Duloxetin ve studiích na zvířatech neovlivňoval samčí plodnost a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

Těhotenství

Studie u zvířat prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC) duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

Dvě velké observační studie (jedna z USA zahrnující 2 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru a jedna z EU zahrnující 1 500 pacientek vystavených duloxetinu během prvního trimestru) nenaznačují celkové zvýšené riziko závažných vrozených vad. Analýza specifických malformací, jako jsou srdeční malformace, poskytla neprůkazné výsledky.

Ve studii v EU byla expozice matek duloxetinu v pozdních stádiích těhotenství (kdykoliv od 20. týdne gestačního věku do porodu) spojena se zvýšeným rizikem předčasného porodu (méně než 2násobně, což odpovídá přibližně 6 předčasným porodům navíc na 100 žen léčených duloxetinem v pozdním těhotenství). Většina se vyskytla mezi 35. a 36. týdnem těhotenství. Toto spojení nebylo pozorováno ve studii v USA.

Observační údaje ze studie v USA prokázaly zvýšené riziko (méně než 2násobně) poporodního krvácení po expozici duloxetinu během posledního měsíce před porodem.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu, může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze u novorozenců (PPHN). Ačkoliv nebyly provedeny studie zkoumající souvislost mezi léčbou SNRI a rizikem vzniku PPHN, nelze vzhledem k podobnému mechanismu účinku (inhibice zpětného vychytávání serotoninu) toto riziko vyloučit.

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se u novorozence v případě, kdy matka užívala duloxetin před porodem, mohou objevit abstinenční příznaky. Abstinenční příznaky vyskytující se u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a křeče. Většina případů se vyskytla při porodu nebo během několika dní po porodu.

Onelar se smí během těhotenství podávat pouze v případě, že možný přínos převyšuje možné riziko pro plod. Pacientky mají být informovány, aby v případě, že během léčby otěhotní nebo plánují otěhotnět, tuto skutečnost oznámily svému lékaři.

Kojení

Na základě studie 6 pacientek v laktaci, které nekojily své děti, bylo zjištěno, že duloxetin je velmi slabě vylučován do mateřského mléka. Odhadovaná denní dávka pro dítě je v přepočtu na mg/kg přibližně 0,14 % matčiny dávky (viz bod 5.2). Jelikož bezpečnost podávání duloxetinu u kojenců není známa, podávání přípravku Onelar během kojení se nedoporučuje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku Onelar může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti musí být poučeni, aby se v případě, že se u nich

vyskytne sedace nebo závrať, vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených duloxetinem byly nauzea, bolest hlavy, sucho v ústech, somnolence a závrať. Většina častých nežádoucích účinků však byla charakterizována jako lehké až středně těžké nežádoucí účinky; objevovaly se obvykle na začátku léčby a většinou měly tendenci ustoupit i během pokračující léčby.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích (zahrnujících celkem 9 454 pacientů, 5 703 na duloxetinu a 3 751 na placebu) u pacientů s depresí, generalizovanou úzkostnou poruchou a diabetickou neuropatickou bolestí.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Klasifikace četnosti výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Infekce a infestace</i>					
		Laryngitida			
<i>Poruchy imunitního systému</i>					
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita		
<i>Endokrinní poruchy</i>					
			Hypotyreóza		
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>					
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatremie SIADH ⁶		
<i>Psychiatrické poruchy</i>					
	Nespavost Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Sebevražedné myšlenky ^{5,7} Poruchy spánku Bruxismus Dezorientace Apatie	Sebevražedné chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agresivita a hněv ⁴		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Poruchy nervového systému</i>					
Bolest hlavy Somnolence	Závrať Letargie Třes Parestezie	Myoklonus Akatizie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Dysgeuzie Dyskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Křeče ¹ Psychomotorický neklid ⁶ Extrapyramidové symptomy ⁶		
<i>Poruchy oka</i>					
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom		
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>					
	Tinitus ¹	Vertigo Bolest ucha			
<i>Srdeční poruchy</i>					
	Palpitace	Tachykardie Supraventrikulární arytmie, převážně fibrilace síní			Stresová kardiomyopatie (takotsubo kardiomyopatie)
<i>Cévní poruchy</i>					
	Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka	Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii	Hypertenzní krize ^{3,6}		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>					
	Zivání	Stažení hrdla Epistaxe	Intersticiální plicní onemocnění ¹⁰ Eozinofilní pneumonie ⁶		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>					
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Řihání	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
	Dyspepsie Flatulence	Gastritida Dysfagie	Mikroskopická kolitida ⁹		
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>					
		Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater	Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>					
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Kopřivka Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevens-Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>					
	Muskuloskeletální bolest Svalový spasmus	Napětí svalů Záškuby svalů	Trismus		
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>					
	Dysurie Časté močení	Retence moči Opožděný začátek močení Nykturie Polyurie Omezený průtok moči	Abnormální pach moči		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>					
	Erektilní dysfunkce Poruchy ejakulace Opožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinemie Poporodní krvácení ⁶		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>					
	Pády ⁸ Únava	Bolest na hrudi ⁷ Abnormální pocity Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Poruchy chůze			
<i>Vyšetření</i>					
	Pokles tělesné hmotnosti	Zvýšení tělesné hmotnosti Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi		

¹ Případy křečí a tinitu byly hlášeny také po ukončení léčby.

² Případy ortostatické hypotenze a synkopy byly hlášeny hlavně na začátku léčby.

³ Viz bod 4.4

⁴ Byly hlášeny případy výskytu agresivity a hněvu zejména krátce po zahájení nebo po ukončení této léčby.

⁵ V průběhu léčby duloxetinem nebo krátce po ukončení této léčby byly hlášeny případy výskytu sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

⁶ Odhadovaná frekvence výskytu nežádoucích účinků hlášených z postmarketingového sledování; nebylo pozorováno v placebem kontrolovaných klinických hodnoceních.

⁷ Není statisticky významný rozdíl oproti placebo.

⁸ Pády byly častější u starších osob (≥ 65 let).

⁹ Odhadovaná četnost je založena na údajích ze všech klinických studií.

¹⁰ Odhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Vysazení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k abstinčním příznakům. Nejčastěji hlášené příznaky jsou točení hlavy, smyslové poruchy (včetně parestazie nebo pocitů podobných elektrickému šoku, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně nespavosti a intenzivních snů), únava, somnolence, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, třes, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, zvýšené pocení a závrať.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné a až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientů mohou být závažné a/nebo déletrvajících. Proto se v případě, kdy léčba duloxetinem již není potřebná, doporučuje postupné vysazování léčby snižováním dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Ve dvanáctém týdnu akutní fáze tří klinických studií duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno.

Hodnoty HbA1c byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto studií, která trvala až 52 týdnů, došlo ve skupině s duloxetinem i ve skupině, jíž se poskytovala běžná péče, ke zvýšení hodnot HbA1c, ale střední hodnota zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem byla o 0,3 % vyšší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

Interval QT s korekcí na srdeční frekvenci u pacientů léčených duloxetinem se nelišil od intervalu, který byl stanoven u pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Žádné klinicky signifikantní rozdíly nebyly pozorovány u intervalů QT, PR, QRS a QTcB mezi skupinami pacientů léčených duloxetinem a placebem.

d. Pediatrická populace

V klinických studiích bylo duloxetinem léčeno celkem 509 pediatrických pacientů s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let a 241 pediatrických pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou ve věku od 7 do 17 let. Obecně byl profil nežádoucích účinků duloxetinu u dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých.

U celkem 467 pediatrických pacientů v klinických studiích zpočátku randomizovaných do skupin léčených duloxetinem došlo po 10 týdnech ke snížení tělesné hmotnosti v průměru o 0,1 kg ve srovnání se zvýšením v průměru o 0,9 kg u 353 pacientů léčených placebem. Následně během čtyř až šestiměsíčního prodloužení studie měli pacienti v průměru tendenci ke znovunabytí původního percentilu tělesné hmotnosti očekávaného na základě populačních dat od vrstevníků stejného věku a pohlaví.

Ve studiích trvajících až 9 měsíců bylo u pediatrických pacientů léčených duloxetinem pozorováno průměrné snížení o 1 % v percentilovém růstovém grafu tělesné výšky (snížení o 2 % u dětí (7–11 let) a zvýšení o 0,3 % u dospívajících (12–17 let), viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, a to dávkami 5 400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1 000 mg. Znamky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, záchvaty křečí, zvracení a tachykardii.

Specifické antidotum duloxetinu není známo, ale jestliže dojde k serotoninovému syndromu, musí se zvážit specifická léčba (podání cyproheptadinu a/nebo kontrola tělesné teploty). Je třeba zajistit průchodnost dýchacích cest. Doporučuje se monitorovat srdeční parametry a životní funkce a učinit odpovídající symptomatická a podpůrná opatření. Krátce po požití nebo u symptomatických pacientů může být indikován výplach žaludku. Aktivní uhlí může být prospěšné k omezení absorpce. Duloxetin má velký distribuční objem a není pravděpodobné, že by forsírovaná diuréza, hemoperfuze a výměnná perfuze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepresiva, ATC kód: N06AX21

Mechanismus účinku

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA). Slabě inhibuje zpětné vychytávání dopaminu bez významné afinity k histaminergním, dopaminergním, cholinergním a adrenergním receptorům. V závislosti na dávce zvyšuje duloxetin extracelulární hladiny serotoninu a noradrenalinu v různých oblastech zvířecího mozku.

Farmakodynamické účinky

Duloxetin normalizoval práh bolesti v různých preklinických modelech neuropatické a zánětlivé bolesti a oslaboval bolestivé reakce v modelu perzistující bolesti. Má se za to, že inhibiční účinek duloxetinu na bolest je výsledkem potenciace sestupných bolest inhibujících drah v centrálním nervovém systému.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba depresivní poruchy: Duloxetin byl studován v klinickém programu, kterého se zúčastnilo 3 158 pacientů (1 285 pacientoroků expozice) splňujících kritéria DSM-IV pro depresi. Účinnost duloxetinu při doporučené dávce 60 mg jednou denně byla prokázána ve všech třech randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou. Celkově byla účinnost duloxetinu prokázána při denních dávkách mezi 60 a 120 mg v pěti ze sedmi randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných akutních studiích s pevně stanovenou dávkou u dospělých ambulantních pacientů s depresivní poruchou.

Duloxetin prokázal statistickou superioritu nad placebem při měření zlepšení celkového skóre 17položkové Hamiltonovy stupnice na posuzování deprese (Hamilton Depression Rating Scale HAM-D) (včetně emočních i somatických symptomů deprese). Míra odpovědi na léčbu a remise byly také statisticky významně vyšší v případě duloxetinu ve srovnání s placebem. Pouze malá část pacientů zahrnutých do pivotních klinických studií měla těžkou depresi (vstupní skóre HAM-D>25).

Ve studii zaměřené na prevenci relapsu byli pacienti reagující na 12týdenní akutní otevřenou léčbu duloxetinem 60 mg užívaným jednou denně randomizováni buď do skupiny užívající duloxetin 60 mg jednou denně nebo do skupiny s placebem na dobu dalších 6 měsíců. Duloxetin 60 mg jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu ve srovnání s placebem ($p=0,004$) v hodnocení primárního kritéria studie, v prevenci relapsu deprese, hodnoceného dobou do relapsu. Incidence relapsu během následujícího 6měsíčního dvojitě zaslepeného období byla 17 % v případě duloxetinu a 29 % v případě placeba.

V průběhu 52týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované léčby měli pacienti s rekurentní depresivní poruchou léčení duloxetinem ve srovnání s pacienty užívajícími placebo významně delší ($p<0,001$) období bez příznaků. Všichni pacienti předtím odpovídali na duloxetin v průběhu otevřené (open-label) terapie duloxetinem v dávce od 60 do 120 mg/den po dobu 28 až 34 týdnů. V průběhu 52týdenní dvojitě zaslepené placebem kontrolované léčby došlo k návratu příznaků deprese u 14,4 % pacientů léčených duloxetinem a u 33,1 % pacientů léčených placebem ($p<0,001$).

Klinická studie, která specificky hodnotila účinek duloxetinu 60 mg podávaného jednou denně u starších pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukci skóre škály HAMD17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášenlivost duloxetinu 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášenlivosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky (120 mg denně) starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Léčba generalizované úzkostné poruchy: Duloxetin prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem ve všech pěti klinických studiích, které zahrnovaly čtyři randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované akutní studie a studii prevence relapsu u dospělých pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Duloxetin prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem měřeno zlepšením celkového skóre na stupnici HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) a pomocí skóre celkového funkčního zhoršení podle stupnice SDS (Sheehan Disability Scale). Poměry odpovědi na léčbu a remise byly také vyšší u duloxetinu ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na stupnici HAM-A, duloxetin prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

Ve studii prevence relapsu byli pacienti odpovídající na 6měsíční nezaslepenou akutní léčbu duloxetinem randomizováni k následující léčbě buď duloxetinem nebo placebem na dobu dalších 6 měsíců. Duloxetin 60 mg až 120 mg podávaný jednou denně prokázal statisticky signifikantní superioritu nad placebem ($p < 0,001$) v prevenci relapsu, měřeno dobou do relapsu. Incidence relapsu v následujícím 6měsíčním dvojitě zaslepeném období byla 14 % u duloxetinu a 42 % u placeba.

Účinnost 30–120 mg (flexibilní dávkování) duloxetinu jednou denně u starších pacientů (> 65 let) s generalizovanou úzkostnou poruchou byla hodnocena ve studii, která prokázala statisticky signifikantní superioritu celkového skóre HAM-A pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Účinnost a bezpečnost 30–120 mg duloxetinu jednou denně u starších pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou byla podobná té zaznamenané ve studiích s mladšími dospělými pacienty. Nicméně údaje o starších pacientech užívajících maximální dávku (120 mg denně) jsou omezené a z tohoto důvodu se u starší populace při užívání této dávky doporučuje opatrnost.

Léčba diabetické periferní neuropatické bolesti: Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných dvojitě zaslepených klinických placebem kontrolovaných klinických studiích, které trvaly 12 týdnů a byly provedeny s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvající minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní epizody byli z těchto studií vyloučeni. Primární parametr byla týdenní střední hodnota 24hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11bodové Likertově stupnici.

V obou studiích duloxetin 60 mg jednou denně a 60 mg dvakrát denně ve srovnání s placebem signifikantně redukoval bolest. U některých pacientů byl účinek patrný v prvním týdnu léčby. Rozdíl ve střední hodnotě zlepšení v obou aktivních ramenech léčby nebyl signifikantní. Snížení bolesti o aspoň 30 % bylo zaznamenáno u přibližně 65 % pacientů léčených duloxetinem ve srovnání se 40 % pacientů s placebem. Odpovídající hodnoty pro snížení bolesti minimálně o 50 % byly 50 %, resp. 26 %. Hodnoty klinické odpovědi (zmírnění bolesti o 50 % a více) byly analyzovány s ohledem na to, zda se u pacienta v průběhu léčby vyskytla somnolence. U pacientů, u kterých se somnolence nevyskytla, byla klinická odpověď pozorována u 47 % pacientů léčených duloxetinem a 27 % pacientů, kteří obdrželi placebo. Podíl klinické odpovědi u pacientů se somnolencí byl 60 % pacientů léčených duloxetinem a 30 % u pacientů léčených placebem. U pacientů, u kterých se nedosáhlo snížení bolesti o 30 % v průběhu 60 dnů, bylo dosažení této hladiny v průběhu další léčby nepravděpodobné.

V dlouhodobé nekontrolované otevřené studii bylo snížení bolesti u pacientů, kteří odpověděli na 8týdenní akutní léčbu duloxetinem 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno pomocí změny průměrné 24hodinové bolesti na stupnici Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatriká populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů mladších 7 let.

Byly provedeny dvě randomizované dvojitě zaslepené paralelní studie s 800 pediatrickými pacienty s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let (viz bod 4.2). Tyto dvě studie zahrnovaly akutní fázi v délce 10 týdnů s kontrolou placebem a aktivní látkou (fluoxetin), následovanou šestiměsíční pokračující léčbou s aktivní kontrolou. Ani u duloxetinu (30–120 mg) a ani u kontrolní větve s aktivní látkou (fluoxetin 20–40 mg) nedošlo od počátku léčby do závěrečného vyhodnocení k statisticky významnému odlišení od placeba ve změně celkového skóre na stupnici Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Přerušování léčby pro nežádoucí účinky bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s pacienty užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10týdenní akutní léčby bylo hlášeno sebevražedné chování (duloxetin 0/333 [0 %], fluoxetin 2/225 [0,9 %], placebo 1/220 [0,5 %]). Během celého 36týdenního trvání studie 6 z 333 pacientů randomizovaných na začátku na duloxetin a 3 z 225 pacientů randomizovaných na fluoxetin projevilo sebevražedné chování

(incidence upravená na expozici 0,039 případu na pacienta a rok pro duloxetin a 0,026 pro fluoxetin). Navíc jeden pacient, který byl převeden z placeba na duloxetin, projevil sebevražedné chování při užívání duloxetinu.

Byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie u 272 pacientů ve věku 7–17 let s generalizovanou úzkostnou poruchou. Studie zahrnovala 10týdenní akutní placebem kontrolovanou fázi následovanou 18týdenním pokračovacím léčebným obdobím. Ve studii bylo použito flexibilní dávkování tak, aby bylo umožněno pomalé zvyšování dávky z 30 mg jednou denně na vyšší dávky (maximum 120 mg jednou denně). Při léčbě duloxetinem bylo prokázáno statisticky významné zlepšení příznaků generalizované úzkostné poruchy, měřeno pomocí skóre závažnosti pro generalizovanou úzkostnou poruchu stupnice PARS (průměrný rozdíl mezi duloxetinem a placebem byl 2,7 bodu [95% CI 1,3–4,0], po 10 týdnech léčby. Udržení účinku nebylo hodnoceno. V průběhu akutní 10týdenní fáze nebyly mezi skupinami duloxetinu a placeba pozorovány statisticky významné rozdíly v nutnosti ukončení léčby z důvodu výskytu nežádoucích účinků. U dvou pacientů, kteří byli po akutní fázi převedeni z léčby placebem na duloxetin, došlo při užívání duloxetinu během pokračovací léčby k výskytu sebevražedného chování. Ohledně celkového poměru přínosů a rizik pro tuto věkovou skupinu nebyly učiněny žádné závěry (viz též body 4.2 a 4.8).

Byla provedena jedna studie s pediatrickými pacienty s primárním juvenilním fibromyalgickým syndromem (juvenile primary fibromyalgia syndrome, JPFS) ve které nedošlo k odlišení primární účinnosti skupiny léčené duloxetinem od skupiny s placebem. Tudíž není prokázána účinnost v této populaci pediatrických pacientů. Randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná paralelní studie s duloxetinem byla provedena u 184 dospívajících ve věku od 13 do 18 let (průměrný věk 15,53 roku) s JPFS. Studie zahrnovala 13týdenní dvojitě zaslepené období, při kterém byli pacienti randomizováni do skupiny s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg denně, nebo do skupiny s placebem. Nebyla prokázána účinnost duloxetinu na snížení bolesti, hodnocená jako primární výsledek měření cílového parametru průměrného skóre bolesti pomocí dotazníků Brief Pain Inventory (BPI): střední změna z výchozí hodnoty průměrného skóre bolesti BPI metodou nejmenších čtverců (LS) po 13 týdnech byla -0,97 ve skupině s placebem, v porovnání s -1,62 ve skupině s duloxetinem v dávce 30mg/60 mg ($p = 0,052$). Bezpečnostní výsledky z této studie jsou konzistentní se známým bezpečnostním profilem duloxetinu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s duloxetinem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě depresivní poruchy, diabetické neuropatické bolesti a generalizované úzkostné poruchy. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Duloxetin se podává jako samostatný enantiomer. Duloxetin je ve velké míře metabolizován oxidačními enzymy (CYP1A2 a polymorfním CYP2D6) s následnou konjugací. Farmakokinetika duloxetinu vykazuje velkou interindividuální variabilitu (obecně 50–60 %), částečně vlivem pohlaví, věku, kuřáckým návykům a typu metabolizace CYP2D6.

Absorpce: Duloxetin se po perorálním podání dobře absorbuje s C_{max} za 6 hodin po podání dávky. Absolutní perorální biologická dostupnost duloxetinu je v rozmezí od 32 % do 80 % (v průměru 50 %). Jídlo prodlužuje dobu nutnou k dosažení maximální koncentrace ze 6 na 10 hodin a nepatrně snižuje míru absorpce (asi o 11 %). Tyto změny nemají žádný klinický význam.

Distribuce: Duloxetin se přibližně z 96 % váže na proteiny lidské plazmy. Duloxetin se váže jak na albumin, tak i na alfa-1 kyselý glykoprotein. Vazba na proteiny není ovlivněna zhoršenou funkcí ledvin nebo jater.

Biotransformace: Duloxetin je ve velké míře metabolizován a metabolity se vylučují především močí. Oba cytochromy P450-2D6 a 1A2 katalyzují tvorbu dvou hlavních metabolitů glukuronidového konjugátu 4-hydroxy duloxetinu a sulfátového konjugátu 5-hydroxy-6-methoxyduloxetinu. Na základě studií *in vitro* jsou cirkulující metabolity duloxetinu považovány za farmakologicky neaktivní. Farmakokinetika duloxetinu u pacientů, kteří jsou pomalými metabolizátory CYP2D6, nebyla speciálně zkoumána. Omezené údaje naznačují, že plazmatické hladiny duloxetinu jsou u těchto pacientů vyšší.

Eliminace: Poločas eliminace duloxetinu je v rozmezí od 8 do 17 hodin (v průměru 12 hodin). Po intravenózním podání je plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 22 l/hod do 46 l/hod (v průměru 36 l/hod). Po perorálním podání je zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu v rozmezí od 33 do 261 l/hod (v průměru 101 l/hod).

Zvláštní skupiny pacientů

Pohlaví: Mezi muži a ženami byly zjištěny farmakokinetické rozdíly (zdánlivá clearance v plazmě je u žen přibližně o 50 % nižší). Z důvodu překrývání rozsahu clearance nejsou farmakokinetické rozdíly mezi pohlavími dostatečným důvodem k tomu, aby bylo ženám doporučeno užívat nižší dávky.

Věk: Mezi mladšími a staršími pacientkami (≥ 65 let) byly identifikovány farmakokinetické rozdíly (AUC se zvyšuje asi o 25 % a poločas je asi o 25 % delší u starších pacientek), i když velikost těchto změn není dostatečná na to, aby opravňovala úpravu dávkování. Všeobecně se při léčbě starší populace doporučuje zvýšená opatrnost (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin: Pacienti s ledvinovým onemocněním v konečné fázi (ESRD), kteří jsou na dialýze, měli 2krát vyšší hodnoty C_{max} a AUC duloxetinu ve srovnání se zdravými jedinci. Farmakokinetické údaje o duloxetinu jsou u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin omezené.

Porucha funkce jater: Farmakokinetické parametry duloxetinu ovlivnila středně těžká jaterní choroba (třída B Child Pughovy klasifikace). Ve srovnání se zdravými jedinci byla zdánlivá plazmatická clearance duloxetinu o 79 % nižší, zdánlivý konečný poločas byl 2,3krát delší a hodnota AUC byla 3,7krát vyšší u pacientů se středně těžkým jaterním onemocněním. Farmakokinetika duloxetinu a jeho metabolitů nebyla u pacientů s lehkou nebo těžkou nedostatečností jater studována.

Kojící matky: Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, které měly nejméně 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7 $\mu\text{g}/\text{den}$. Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

Pediatrická populace: Farmakokinetika duloxetinu u pediatrických pacientů ve věku 7 až 17 let s depresivní poruchou po perorálním podání 20 až 120 mg v dávkování jednou denně byla charakterizována pomocí populačních modelových analýz na základě údajů ze 3 studií. Modelové předpovědi ustálených koncentrací duloxetinu v plazmě u pediatrických pacientů byly většinou v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve standardní sérii testů duloxetin nebyl genotoxický a u potkanů nebyl kancerogenní. Ve studii kancerogenity u potkanů byly v játrech pozorovány mnohoaderné buňky za nepřítomnosti jiných histopatologických změn. Mechanismus, který to způsobuje, ani klinický význam nejsou známy. Samice myši, které dostávaly duloxetin po dobu 2 let, měly zvýšený výskyt hepatocelulárních adenomů a karcinomů pouze při vyšších dávkách (144 mg/kg/den), ale tyto nálezy byly považovány za sekundární, následkem indukce jaterních mikrozomálních enzymů. Relevance těchto nálezů zjištěných u myši pro člověka není známa. Samice potkanů, kterým byl podáván duloxetin (45 mg/kg/den) před a během páření a na začátku březosti, měly při hladinách systémové expozice, které dle odhadu dosahovaly většinou maximální klinické expozice (AUC) nižší spotřebu mateřské potravy a nižší tělesnou hmotnost, poruchy estrálního cyklu, snížení indexů živě narozených mláďat a jejich přežití a zpomalení růstu mláďat. Ve studii zabývající se embryotoxicitou u králíků byl pozorován vyšší výskyt kardiovaskulárních a skeletálních malformací při hladinách systémové expozice nižších, než je maximální klinická expozice (AUC). V další studii, ve které se testovala vyšší dávka jiné soli duloxetinu, žádné malformace pozorovány nebyly. Ve studiích prenatalní/postnatalní toxicity u potkanů měl duloxetin nežádoucí účinky na chování mláďat při expozici nižší, než je maximální klinická expozice (AUC).

Studie s juvenilními potkany zjistily přechodný neurobehaviorální účinek, dále významně sníženou tělesnou hmotnost a spotřebu jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45 mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u juvenilních potkanů podobný profilu

u dospělých potkanů. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro pelety: zrněný cukr (sacharóza, kukuřičný škrob)

Potah pelety: hypromelóza 2910/5, krosповidon typ A, sacharóza, acetátosukcinát hypromelózy, triethyl-citrát (E1505), mastek, makrogol 8000, oxid titaničitý (E171)

Tobolka: oxid titaničitý (E171), želatina, patentní modř V (E131), natrium-lauryl-sulfát, azorubin (E122)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

PVC/PE/PVDC-Al průhledné blistry: 2 roky

PA/Al/PVC-Al blistry: 2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVDC-Al průhledné blistry nebo PA/Al/PVC-Al blistry

Typy balení: blistry po 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 a 500 tobolekách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

30/176/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 4. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 9. 2024