

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi: saharoza 8,6 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde gastrozistentne kapsule

Neprozorno belo telo z vtisnjanim napisom '30 mg' ter neprozoren modri pokrovček z vtisnjeno oznako '9543'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Odrasli

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanje prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan, dajanega razdeljeno na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerek ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerek.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je pri zdravljenju starejših potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Otroci in mladostniki

Izkušanj pri otrocih in mladostnikih ni (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter, ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je treba odmerke zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati v kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (tj. močnimi zaviralci CYP1A2), saj kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakoljem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetin ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Sočasna uporaba z antidepresivi

Pri uporabi zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaciji z antidepresivi je potrebna previdnost. Še posebej odsvetujemo kombinacijo duloksetina s selektivnimi reverzibilnimi MAOI.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8). Zdravniki bi morali bolnike vzpodbuditi k poročanju, če so kadarkoli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM postane agitiran ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinjanje zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Pri pediatričnih skupinah niso opravili kliničnih preskušanj z duloksetinom. Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroci in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogostejše opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*) so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpure in krvavitve iz prebavil. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov, ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatremija

Ob dajanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM so redko poročali o hiponatremiji, zlasti pri starejših. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatriemijo; denimo pri starejših, bolnikih s cirozo, dehidriranih bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretike. Hiponatriemija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH).

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in pri 23 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogostejše pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin uporabljamo za več indikacij z različnimi zaščitnimi imeni (zdravljenje bolečine pri diabetični nevropatiji, velike depresivne epizode in tudi stresne urinske inkontinence). Izbirati se moramo sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10 kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Saharoza

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM trde gastrozestantne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila CŽS: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in snovmi, ki vključujejo alkohol in pomirjevala (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedirajoči antihistaminiki), potrebna previdnost.

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninški sindrom zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Pri selektivnih reverzibilnih MAOI, denimo moklobemidu, je tveganje za serotoniniski sindrom manjše. Vendar pa sočasno uporabo zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM s selektivnimi reverzibilnimi MAOI odsvetujemo (glejte poglavje 4.4).

Serotoniniski sindrom: pri bolnikih, ki so SSRI (denimo paroksetin, fluoksetin) uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoniniskem sindromu. Če zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM uporabljamo sočasno s serotonergičnimi antidepresivi, kot so SSRI, tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, šentjanževko (*Hypericum perforatum*), venlafaksinom ali triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost.

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants*, TCAs], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti, če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulant in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulant ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje duloksetina z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (glejte poglavje 4.3).

Induktorji CYP1A2: študije populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano. Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje s stroji, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih (skupno 6.828 bolnikov, 4.199 jih je jemalo duloksetin, 2.629 jih je dobilo placebo).

Neželeni učinki, katere so pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije, zdravljenih z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, najpogosteje opazili, so bili: slabost, glavobol, suha usta in zaspanost ter omotica.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ocena iz danih podatkov ni možna). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
<i>Preiskave</i>					
	Zmanjšanje telesne mase	Povečanje telesne mase Zvišanje kreatinin-fosfokinaze	Zvišanje krvnega holesterola		
<i>Srčne bolezni</i>					
	Palpitacije	Tahikardija Supraventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija			
<i>Bolezni živčevja</i>					
Glavobol (14,3 %) Zaspanost (10,7 %) Omotica (10,2 %)	Tremor Parestezija	Mioklonus Živčnost Motnja pozornosti Letergija Disgevizija Diskinezija Sindrom nemirnih nog Slaba kvaliteta spanja	Konvulzije ¹		Serotoninski sindrom Ekstrapiramidni simptomi Akati zija Psihomotorični nemir
<i>Očesne bolezni</i>					
	Zamegljen vid	Midriaza Motnje vida	Glavkom		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>					
	Tinitus ¹	Vrtoglavica Ušesna bolečina			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
	Zehanje	Stisnjeno grlo Epistaksa			
<i>Bolezni prebavil</i>					
Navzea (24,3 %) Suha usta (12,8 %)	Zaprte Driska Bruhanje Dispepsija Napenjanje	Gastroenteritis Kolcanje Gastritis	Stomatitis Slab zadah Hematohezija		Gastrointestinalna krvavitev
<i>Bolezni sečil</i>					
		Zastajanje seča Disurija Odlaganje uriniranja Nokturija Poliurija Slabši curek urina	Nenormalen vonj urina		

<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	Povečano znojenje Izpuščaj	Nočno znojenje Urtikarija Kontaktni dermatitis Hladen znoj Fotosenzitivne reakcije Povečano nagnjenje k modricam			Angionevrotični edem Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					
	Mišično-skeletna bolečina Napetost mišic Mišični krč	Trzanje mišic	Trizem		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
			Hipotiroidizem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	Zmanjšanje apetita	Hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih)	Dehidracija Hiponatrijemija		Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>					
		Laringitis			
<i>Žilne bolezni</i>					
	Rdečica	Zvišan krvni tlak Hladni periferni deli Ortostatska hipotenzija ² Sinkopa ²			Hipertenzija Hipertenzivna kriza
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>					
	Utrujenost Bolečina v trebuhu	Neobičajno počutje Občutek mraza Žeja Mrzlica Bolehnost Občutek vročine Motnja hoje			Bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					
			Preobčutljivost Anafilaktična reakcija		

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
		Zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) Hepatitis ³ Akutna okvara jeter			Zlatenica Odpoved jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					
	Erekttilna disfunkcija	Motnje ejakulacije Zapoznela ejakulacija Seksualna disfunkcija Ginekološka krvavitev	Menopavzalni simptomi		
<i>Psihiatrične motnje</i>					
	Nespečnost Agitacija Zmanjšanje libida Anksioznost Nenormalen orgazem Nenavadne sanje	Motnje spanja Bruksizem Dezorientacija Apatija	Manija Halucinacije Agresija in jeza ⁴		Razmišljanje o samomoru ⁵ Samomorilno obnašanje ⁵

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica. Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA_{1c} je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA_{1c} zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

V 8-tedenskih kliničnih preskušanjih so 1139 bolnikom z veliko depresivno epizodo, zdravljenim z duloksetinom, in 777 bolnikom, ki so prejeli placebo ter v do 13-tedenskih kliničnih preskušanjih so 528 bolnikom z bolečino diabetične nevropatije, zdravljenim z duloksetinom, in 205 bolnikom, ki so prejeli placebo, napravili elektrokardiogram. QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opažali klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoniniskega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Učinkovitost duloksetina kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, smo iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar smo zbrali iz dnevnih dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je duloksetin 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 60 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-

tedensko akutno zdravljenje z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (*Brief Pain Inventory*)).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira s pojavom $C_{\max}$ 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega kliničnega pomena. Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih z omejeno presnovo s CYP2D6 niso posebej preiskovali. Omejeni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov:

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva se prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poveča za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti $C_{\max}$ in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic omejeni.

Okvarjeno delovanje jeter: zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrtine koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 μg /dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
trietilcitrat

Ovojnica kapsule:

30 mg:
želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
užitno zeleno črnilo

Užitno zeleno črnilo vsebuje:
črni železov oksid - sintetični (E172)
rumeni železov oksid - sintetični (E172)
propilenglikol
šelak

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprt z aluminijasto folijo.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je na voljo v pakiranju po 7, 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/471/003-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

08. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. IME ZDRAVILA

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg trde gastrozistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi: saharoza 17,2 mg.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trde gastrozistentne kapsule

Neprozorno zeleno telo z vtisnjnim napisom '60 mg' ter neprozoren moder pokrovček z vtisnjeno oznako '9542'.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje bolečine diabetične periferne nevropatije pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za peroralno uporabo.

Odrasli

Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan s hrano ali brez nje. V kliničnih preskušanjih so z vidika varnosti vrednotili odmerjanja prek 60 mg enkrat na dan, do najvišjega odmerka 120 mg na dan, dajane razdeljeno na enake odmerke. Plazemska koncentracija duloksetina izkazuje veliko različnost med posamezniki (glejte poglavje 5.2). Zato lahko nekaterim bolnikom, ki se na 60 mg odmerke ne odzovejo zadostno, koristi višji odmerki.

Odziv na zdravljenje je treba ovrednotiti po 2 mesecih. Pri bolnikih, ki imajo nezadosten uvodni odziv, dodatni odziv po preteku tega obdobja ni verjeten.

Terapevtsko korist je treba redno ponovno ocenjevati (vsaj enkrat na vsake tri mesece) (glejte poglavje 5.1).

Starejši

Samo na podlagi starosti pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Vendar pa je pri zdravljenju starejših potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Otroci in mladostniki

Izkušanj pri otrocih in mladostnikih ni (glejte poglavje 4.4).

Okvarjeno delovanje jeter

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter, ne smemo uporabljati (glejte poglavji 4.3 in 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina 30 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min; glejte poglavje 4.3).

Prekinitev zdravljenja

Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je treba odmerke zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij (glejte poglavji 4.4 in 4.8). V primeru, da se ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja pojavijo nevzdržni simptomi, je treba razmisliti o ponovni uvedbi prej predpisanega odmerka. Kasneje lahko zdravnik nadaljuje z zmanjševanjem odmerka, vendar bolj postopno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati sočasno z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze - MAOI (glejte poglavje 4.5).

Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter (glejte poglavje 5.2).

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati v kombinaciji s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (tj. močnimi zaviralci CYP1A2), saj kombinacija povzroči povišane plazemske koncentracije duloksetina (glejte poglavje 4.5).

Hudo okvarjeno delovanje ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Uvedba zdravljenja z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je kontraindicirana pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo, ki lahko izpostavi bolnike možnemu tveganju za hipertenzivno krizo (glejte poglavje 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Manija in epileptični napadi

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je treba pri bolnikih z manijo v anamnezi ali z diagnozo bipolarnе motnje in/ali epileptičnimi napadi uporabljati previdno.

Midriaza

V povezavi z duloksetinom so poročali o midriazi, zato je pri predpisovanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM bolnikom s povišanim intraokularnim tlakom ali s tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakoljem potrebna previdnost.

Krvni tlak in srčna frekvenca

Duloksetin je bil pri nekaterih bolnikih povezan s povišanjem krvnega tlaka in klinično pomembno hipertenzijo. To je lahko posledica noradrenergičnega učinka duloksetina. Pri duloksetinu so poročali o primerih hipertenzivne krize, zlasti pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo. Zato pri bolnikih z znano hipertenzijo in/ali drugim srčnim obolenjem priporočamo spremljanje krvnega tlaka, zlasti v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, pri katerih bi povišana srčna frekvenca ali povišanje krvnega tlaka lahko vplivala na njihovo stanje, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi duloksetina z zdravili, ki lahko poslabšajo presnovo (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki so doživeli vztrajno povišanje krvnega tlaka medtem, ko so prejeli duloksetin, je potrebno pretehtati znižanje odmerka ali postopno ukinitve (glejte poglavje 4.8). Duloksetina ne smemo uvesti pri bolnikih z nenadzorovano hipertenzijo (glejte poglavje 4.3).

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic na hemodializi (očistek kreatinina < 30 ml/min) se pojavijo povišane plazemske koncentracije duloksetina. Za bolnike s hudo okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.3. Za podatke o bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic glejte poglavje 4.2.

Sočasna uporaba z antidepresivi

Pri uporabi zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaciji z antidepresivi je potrebna previdnost. Še posebej odsvetujemo kombinacijo duloksetina s selektivnimi reverzibilnimi MAOI.

Šentjanževka

Ob sočasni uporabi zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), so lahko neželeni učinki pogostejši.

Depresija, samomorilne misli in vedenje

Čeprav zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ni indicirano za zdravljenje depresije, njegova zdravilna učinkovina (duloksetin) obstaja tudi kot antidepresiv. Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanje in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje ostaja vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno nadzirati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se lahko tveganje za samomor v zgodnji fazi izboljšanja lahko poveča. Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred uvedbo zdravljenja, obstaja večje tveganje za samomorilne misli ali poskusov samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prenehanju zdravljenja so poročali o primerih samomorilnih misli in samomorilnega vedenja (glejte poglavje 4.8). Zdravniki bi morali bolnike vzpodbuditi k poročanju, če so kadarkoli imeli žalostne misli ali občutke ali simptome depresije. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM postane agitiran ali razvije simptome depresije, se je treba posvetovati s specialistom, depresija je namreč resno bolezensko stanje. V primeru, da se zdravnik odloči za farmakološko zdravljenje z antidepresivi, svetujemo postopno ukinjanje zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM (glejte poglavje 4.2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Pri pediatričnih skupinah niso opravili kliničnih preskušanj z duloksetinom. Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pri zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let, ne smemo uporabljati. V kliničnih preskušanjih med otroci in mladostniki, zdravljenimi z antidepresivi, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo, so pogostejše opažali s samomorom povezana vedenja (poskusi samomora in samomorilne misli) in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovno vedenje in jezo). Če se na podlagi klinične potrebe za zdravljenje vseeno odločimo, moramo bolnika skrbno spremljati za primer pojava samomorilnih simptomov. Poleg tega so pomanjkljivi tudi podatki o dolgoročni varnosti pri otrocih in mladostnikih glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja.

Krvavitve

Pri selektivnih zaviralcih prevzema serotonina (*selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI*) in selektivnih zaviralcih prevzema noradrenalina (*selective noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI*) so poročali o nenormalnih krvavitvah, kot so ekhimoze, purpure in krvavitve iz prebavil. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov, ter pri bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam je potrebna previdnost.

Hiponatremija

Ob dajanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM so redko poročali o hiponatremiji, zlasti pri starejših. Previdnost je potrebna pri bolnikih z večjim tveganjem za hiponatremijo; denimo pri starejših, bolnikih s cirozo, dehidriranih bolnikih ali bolnikih, ki jemljejo diuretike. Hiponatremija je lahko posledica sindroma neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion SIADH).

Prekinitev zdravljenja

Ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavijo odtegnitveni simptomi, še zlasti, če je prekinitev nenadna (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so se neželeni učinki ob nenadni prekinitvi zdravljenja pojavili pri približno 45 % bolnikov, ki so jemali zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in pri 23 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov opaženih pri SSRI in SNRI je odvisno od številnih dejavnikov, med drugim od trajanja zdravljenja in predpisanega odmerka ter stopnje zmanjševanja odmerka zdravila. Najpogostejše poročane reakcije so navedene v poglavju 4.8. Navadno so ti simptomi blagi do zmerni, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko tudi zelo intenzivni. Večinoma se pojavijo v prvih dneh po prekinitvi zdravljenja, vendar so o njih redko poročali tudi pri bolnikih, ki so nenamerno izpustili odmerek zdravila. Navadno so ti simptomi samoomejujoči in večinoma minejo v 2 tednih, čeprav lahko pri nekaterih posameznikih trajajo dlje (2-3 mesece ali več). Zato svetujemo, da se ob prekinjanju zdravljenja v skladu z bolnikovimi potrebami odmerek duloksetina postopoma zmanjšuje v obdobju ne manj kot 2 tednov (glejte poglavje 4.2).

Akatizija/psihomotorični nemir

Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije, za katero je značilen subjektivno neprijeten ali mučen nemir in potreba po gibanju, ki ju pogosto spremlja nezmožnost sedenja ali stanja pri miru. Ti simptomi se najpogostejše pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja. Za bolnike z omenjenimi simptomi je večanje odmerka lahko škodljivo.

Zdravila, ki vsebujejo duloksetin

Duloksetin uporabljamo za več indikacij z različnimi zaščitnimi imeni (zdravljenje bolečine pri diabetični nevropatiji, velike depresivne epizode in tudi stresne urinske inkontinence). Izbirati se moramo sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil.

Hepatitis/povišane vrednosti jetrnih encimov

Ob zdravljenju z duloksetinom so poročali o primerih okvare jeter, vključno z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov (> 10 kratna zgornja meja normalnih vrednosti), hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Do večine okvar je prišlo v prvih nekaj mesecih zdravljenja. Pretežno je šlo za hepatocelularno okvaro jeter. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter, je pri uporabi duloksetina potrebna previdnost.

Saharoza

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM trde gastrozestantne kapsule vsebujejo saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila CŽS: tveganja uporabe duloksetina v kombinaciji z drugimi zdravili, ki delujejo na CŽS, niso sistematično vrednotili, razen v primerih, opisanih v tem poglavju. Zato je pri jemanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v kombinaciji z drugimi osrednje delujočimi zdravili in snovmi, ki vključujejo alkohol in pomirjevala (denimo benzodiazepini, morfinomimetiki, antipsihotiki, fenobarbital, sedirajoči antihistaminiki), potrebna previdnost.

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zaradi nevarnosti za serotoninjski sindrom zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo uporabljati v kombinaciji z neselektivnimi ireverzibilnimi zaviralci monoaminooksidaze (MAOI) ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Na podlagi razpolovnega časa duloksetina pa mora po prenehanju jemanja zdravila

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM preteči vsaj 5 dni pred začetkom jemanja MAOI (glejte poglavje 4.3).

Pri selektivnih reverzibilnih MAOI, denimo moklobemidu, je tveganje za serotoniniski sindrom manjše. Vendar pa sočasno uporabo zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM s selektivnimi reverzibilnimi MAOI odsvetujemo (glejte poglavje 4.4).

Serotoniniski sindrom: pri bolnikih, ki so SSRI (denimo paroksetin, fluoksetin) uporabljali sočasno s serotonergičnimi zdravili, so v redkih primerih poročali o serotoniniskem sindromu. Če zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM uporabljamo sočasno s serotonergičnimi antidepresivi, kot so SSRI, tricikličnimi antidepresivi, denimo, klomipraminom ali amitriptilinom, šentjanževko (*Hypericum perforatum*), venlafaksinom ali triptani, tramadolom, petidinom in triptofanom, priporočamo previdnost.

Učinek duloksetina na druga zdravila

Zdravila, ki jih presnavlja CYP1A2: sočasno dajanje duloksetina (60 mg dvakrat na dan) ni značilno vplivalo na farmakokinetiko teofilina, substrata CYP1A2.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP2D6: duloksetin je zmeren zaviralec CYP2D6. Pri dajanju duloksetina v odmerku 60 mg dvakrat na dan z enkratnim odmerkom dezipramina, substrata CYP2D6, je AUC dezipramina narasel 3-kratno. Sočasno dajanje duloksetina (40 mg dvakrat na dan) poveča AUC tolterodina (2 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja za 71 %, ne vpliva pa na farmakokinetiko njegovega aktivnega 5-hidroksi presnovka, zato ne priporočamo prilagajanja odmerjanja. Če zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (risperidon, triciklični antidepresivi [*tricyclic antidepressants*, TCAs], kot so nortriptilin, amitriptilin in imipramin) in zlasti, če imajo ozek terapevtski indeks (kot na primer s flekainidom, propafenonom in metoprololom), svetujemo previdnost.

Peroralni kontraceptivi in druge steroidne učinkovine: rezultati študij *in vitro* kažejo, da duloksetin ne inducira katalitske aktivnosti CYP3A. Specifične študije *in vivo* medsebojnega delovanja zdravil niso bile opravljene.

Antikoagulant in antitrombotična zdravila: zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve, ki ga lahko pripišemo farmakodinamični interakciji, je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina s peroralnimi antikoagulant ali antitrombotičnimi zdravili. Pri sočasnem dajanju duloksetina pri bolnikih, zdravljenih z varfarinom so poročali o povišanih vrednosti INR. Pri zdravih prostovoljcih, v okviru klinične farmakološke študije, hkratno dajanje duloksetina v kombinaciji z varfarinom v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročilo klinično značilne spremembe vrednosti INR glede na osnovno vrednost kot tudi ne spremembe v farmakokinetiki R- ali S- varfarina.

Učinki drugih zdravil na duloksetin

Antacidi in antagonisti H₂: sočasno dajanje duloksetina z antacidi, vsebujočimi aluminij in magnezij, ali duloksetina s famotidinom ni imelo pomembnega učinka na hitrost ali obseg absorpcije duloksetina po dajanju 40 mg peroralnega odmerka.

Zaviralci CYP1A2: ker je CYP1A2 vpleten v presnovo duloksetina, je verjetno, da bo sočasna uporaba duloksetina z močnimi zaviralci CYP1A2 povzročila višje koncentracije duloksetina. Fluvoksamin (100 mg enkrat na dan), močan zaviralec CYP1A2, je znižal očitni plazemski očistek duloksetina za približno 77 % in povečal AUC_{0-t} za 6-krat. Zato zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2, denimo s fluvoksaminom (glejte poglavje 4.3).

Induktorji CYP1A2: analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50 % nižje plazemske koncentracije duloksetina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost pri nižjih ravneh sistemske izpostavljenosti (AUC) duloksetinu kot je največja klinična izpostavljenost (glejte poglavje 5.3).

Možno tveganje za človeka ni znano. Kot pri drugih serotonergičnih zdravilih se lahko pri novorojenčku pojavijo odtegnitveni simptomi, če mati pred porodom uporablja duloksetin. Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali načrtujejo nosečnost.

Dojenje

Na osnovi študije 6 doječih bolnic, ki niso dojile svojih otrok, se duloksetin zelo slabo izloča v materino mleko. Ocenjen dnevni odmerek pri dojenčku na osnovi mg/kg je približno 0,14 % vrednosti odmerka pri materi (glejte poglavje 5.2). Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, odsvetujemo uporabo zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM med dojenjem.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je lahko povezano s sedacijo in omotico. Zato je treba bolnikom naročiti, naj se izogibajo potencialno nevarnim nalogam, kot je vožnja ali upravljanje s stroji, če izkusijo sedacijo ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, ki so jih opazili v spontanah poročanjih in v s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih (skupno 6.828 bolnikov, 4.199 jih je jemalo duloksetin, 2.629 jih je dobilo placebo).

Neželeni učinki, katere so pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije, zdravljenih z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, najpogosteje opazili, so bili: slabost, glavobol, suha usta in zaspanost ter omotica.

Preglednica 1: Neželeni učinki

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ in $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ocena iz danih podatkov ni možna). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Pogostnost ni znana
<i>Preiskave</i>					
	Zmanjšanje telesne mase	Povečanje telesne mase Zvišanje kreatinin-fosfokinaze	Zvišanje krvnega holesterola		
<i>Srčne bolezni</i>					
	Palpitacije	Tahikardija Supraventrikularna aritmija, zlasti atrijska fibrilacija			
<i>Bolezni živčevja</i>					
Glavobol (14,3 %) Zaspanost (10,7 %) Omotica (10,2 %)	Tremor Parestezija	Mioklonus Živčnost Motnja pozornosti Letergija Disgevizija Diskinezija Sindrom nemirnih nog Slaba kvaliteta spanja	Konvulzije ¹		Serotoninski sindrom Ekstrapiramidni simptomi Akati zija Psihomotorični nemir
<i>Očesne bolezni</i>					
	Zamegljen vid	Midriaza Motnje vida	Glavkom		
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>					
	Tinitus ¹	Vrtoglavica Ušesna bolečina			
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>					
	Zehanje	Stisnjeno grlo Epistaksa			
<i>Bolezni prebavil</i>					
Navzea (24,3 %) Suha usta (12,8 %)	Zaprte Driska Bruhanje Dispepsija Napenjanje	Gastroenteritis Kolcanje Gastritis	Stomatitis Slab zadah Hematohezija		Gastrointestinalna krvavitev
<i>Bolezni sečil</i>					
		Zastajanje seča Disurija Odlaganje uriniranja Nokturija Poliurija Slabši curek urina	Nenormalen vonj urina		

<i>Bolezni kože in podkožja</i>					
	Povečano znojenje Izpuščaj	Nočno znojenje Urtikarija Kontaktni dermatitis Hladen znoj Fotosenzitivnostne reakcije Povečano nagnjenje k modricam			Angionevrotični edem Stevens-Johnsonov sindrom
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>					
	Mišično-skeletna bolečina Napetost mišic Mišični krč	Trzanje mišic	Trizem		
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>					
			Hipotiroidizem		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>					
	Zmanjšanje apetita	Hiperglikemija (poročana zlasti pri diabetičnih bolnikih)	Dehidracija Hiponatrijemija		Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>					
		Laringitis			
<i>Žilne bolezni</i>					
	Rdečica	Zvišan krvni tlak Hladni periferni deli Ortostatska hipotenzija ² Sinkopa ²			Hipertenzija Hipertenzivna kriza
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>					
	Utrujenost Bolečina v trebuhu	Neobičajno počutje Občutek mraza Žeja Mrzlica Bolehnost Občutek vročine Motnja hoje			Bolečina v prsnem košu
<i>Bolezni imunskega sistema</i>					
			Preobčutljivost Anafilaktična reakcija		

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>					
		Zvišani jetrni encimi (ALT, AST, alkalna fosfataza) Hepatitis ³ Akutna okvara jeter			Zlatenica Odpoved jeter
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>					
	Erekttilna disfunkcija	Motnje ejakulacije Zapoznela ejakulacija Seksualna disfunkcija Ginekološka krvavitev	Menopavzalni simptomi		
<i>Psihiatrične motnje</i>					
	Nespečnost Agitacija Zmanjšanje libida Anksioznost Nenormalen orgazem Nenavadne sanje	Motnje spanja Bruksizem Dezorientacija Apatija	Manija Halucinacije Agresija in jeza ⁴		Razmišljanje o samomoru ⁵ Samomorilno obnašanje ⁵

¹O primerih konvulzij in o primerih tinitusa so poročali tudi po prekinitvi zdravljenja.

²O primerih ortostatske hipotenzije in sinkope so poročali zlasti ob začetku zdravljenja.

³Glejte poglavje 4.4.

⁴O primerih agresije in jeze so poročali zlasti ob začetku zdravljenja in po prekinitvi zdravljenja.

⁵Med zdravljenjem z duloksetinom ali kmalu po prekinitvi zdravljenja so poročali o primerih razmišljanja o samomoru in samomorilnem obnašanju (glejte poglavje 4.4).

Prekinitev zdravljenja z duloksetinom (še zlasti, če je nenadna) pogosto povzroči odtegnitvene simptome. Reakcije, o katerih najpogosteje poročajo so omotica, senzorične motnje (vključno s parestezijo), motnje spanja (vključno z nespečnostjo in intenzivnimi sanjami), agitacija ali tesnoba, slabost in/ali bruhanje, tresenje, glavobol, razdražljivost, driska, hiperhidroza in vrtoglavica. Navadno so pri SSRI in SNRI ti dogodki blagi do zmerni in samoomejujoči, vendar so pri nekaterih bolnikih lahko resni in/ali trajajo dlje. Ko zdravljenje z duloksetinom več ni potrebno, je priporočena postopna prekinitev zdravljenja z zmanjševanjem odmerka zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V 12 tednov trajajoči akutni fazi treh kliničnih preskušanj duloksetina pri bolnikih z bolečino diabetične nevropatije so pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, opazili majhna, a statistično značilna povišanja koncentracij glukoze v krvi na tešče. Vrednost HbA_{1c} je bila stabilna, tako pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, kot pri tistih, ki so prejeli placebo. V podaljšani fazi teh študij, ki je trajala do 52 tednov, se je vrednost HbA_{1c} zvišala tako v skupini z duloksetinom kot v skupini bolnikov, ki so prejeli rutinsko oskrbo, vendar je bilo srednje zvišanje v skupini, zdravljeni z duloksetinom, večje za 0,3 %. Pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, so se tudi vrednosti glukoze v krvi na tešče in vrednosti celokupnega holesterola malo zvišale, medtem, ko so bile vrednosti teh laboratorijskih testov v skupini bolnikov z rutinsko oskrbo rahlo nižje.

V 8-tedenskih kliničnih preskušanjih so 1139 bolnikom z veliko depresivno epizodo, zdravljenim z duloksetinom, in 777 bolnikom, ki so prejeli placebo ter v do 13-tedenskih kliničnih preskušanjih so 528 bolnikom z bolečino diabetične nevropatije, zdravljenim z duloksetinom, in 205 bolnikom, ki so prejeli placebo, napravili elektrokardiogram. QT interval, korigiran s srčno frekvenco, se pri bolnikih, zdravljenih z duloksetinom, ni razlikoval od vrednosti pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri meritvah QT, PR, QRS ali QTcB niso opažali klinično pomembnih razlik med bolniki, zdravljenimi z duloksetinom, in bolniki, ki so prejeli placebo.

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih prevelikega odmerjanja duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili, s 5400 mg odmerki duloksetina. Bilo je nekaj smrtnih primerov, zlasti ob mešanih prevelikih odmerjanjih, vendar tudi ob duloksetinu samemu v odmerku približno 1000 mg. Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja (duloksetina samega ali v kombinaciji z drugimi zdravili) so vključevali zaspanost, komo, serotoniniski sindrom, epileptične napade, bruhanje in tahikardijo.

Specifičnega antidota za duloksetin ne poznamo, vendar v primeru pojava serotoniniskega sindroma pretehtamo možnost uvedbe specifičnega zdravljenja (s ciproheptadinom in/ali nadzorom temperature). Vzpostaviti je treba prehodno dihalno pot. Priporočamo spremljanje znakov delovanja srca in vitalnih znakov, skupaj z ustreznimi simptomatskimi in podpornimi ukrepi. Izpiranje želodca je lahko indicirano, če ga opravimo kmalu po zaužitju ali pri simptomatskih bolnikih. Za omejevanje absorpcije utegne biti učinkovito aktivno oglje. Duloksetin ima velik volumen porazdelitve, zato ni verjetno, da bi bile forsirana diureza, hemoperfuzija in izmenjevalna perfuzija koristne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antidepresivi. Oznaka ATC: N06AX21.

Duloksetin je kombinirani zaviralec prevzema serotonina (5-HT) in noradrenalina (NA). Šibko zavira prevzem dopamina brez pomembne afinitete za histaminergične, dopaminergične, holinergične in adrenergične receptorje. Duloksetin sorazmerno z višino odmerka zvišuje zunajcelične ravni serotonina in noradrenalina v različnih področjih možganov živali.

V številnih predkliničnih modelih nevropatske in vnetne bolečine je duloksetin normaliziral prag za bolečino ter zmanjšal za bolečino značilno vedenje v modelu vztrajne bolečine. Za protibolečinsko delovanje duloksetina velja, da je posledica okrepitve descendnih zaviralnih bolečinskih poti v osrednjem živčevju.

Učinkovitost duloksetina kot zdravila za bolečino pri diabetični nevropatiji so ugotavljali v 2 randomiziranih 12-tedenskih dvojno slepih s placebom kontroliranih študijah z določenim odmerkom pri odraslih (starih od 22 do 88 let), ki so imeli bolečino diabetične nevropatije vsaj 6 mesecev. Bolnike, ki so izpolnjevali diagnostična merila za veliko depresivno epizodo, smo iz teh preskušanj izključili. Primarna mera izida je bilo tedensko povprečje 24-urne povprečne bolečine, kar smo zbrali iz dnevnih dnevnikov bolnikov na podlagi 11-točkovne Likertove lestvice.

V obeh študijah je duloksetin 60 mg enkrat na dan in 60 mg dvakrat na dan značilno zmanjšal bolečino v primerjavi s placebom. Učinek je bil pri nekaterih bolnikih opazen v prvem tednu zdravljenja. Razlika v povprečnem izboljšanju med dvema aktivnima vejama zdravljenja ni bila značilna. Pri približno 65 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, smo zabeležili vsaj 30 % poročano zmanjšanje bolečine v primerjavi s 40 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Ustrezne številke za vsaj 50 % zmanjšanje bolečine so 50 % oziroma 26 %. Stopnje kliničnega odziva (50 % ali večje zmanjšanje bolečine) smo razčlenili na podlagi tega, ali je bolnik med zdravljenjem izkusil zaspanost. V skupini bolnikov, ki niso poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 47 % bolnikov, ki so prejeli duloksetin, in pri 27 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V skupini bolnikov, ki so poročali o zaspanosti, so klinični odziv opažali pri 60 % bolnikov, zdravljenih z duloksetinom, in pri 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Za bolnike, ki v 60 dneh zdravljenja niso izkusili 30 % zmanjšanja bolečine, ni bilo verjetno, da bodo to raven dosegli med nadaljnjim zdravljenjem.

V odprti, dolgoročni nekontrolirani študiji se je zmanjšanje bolečine pri bolnikih, ki so se odzvali na 8-

tedensko akutno zdravljenje z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg enkrat na dan, ohranilo nadaljnjih 6 mesecev (merjeno s spremembo postavke 24-urne povprečne bolečine vprašalnika BPI (*Brief Pain Inventory*)).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Duloksetin dajemo kot enojni enantiomer. Duloksetin obsežno presnavljajo oksidativni encimi (CYP1A2 in polimorfni CYP2D6), temu sledi konjugacija. Farmakokinetika duloksetina kaže veliko variabilnost med osebki (na splošno 50-60 %), deloma zaradi spola, starosti, kajenja in stanja presnavljanja s CYP2D6.

Duloksetin se po peroralnem jemanju dobro absorbira s pojavom $C_{\max}$ 6 ur po odmerjanju. Absolutna peroralna biološka uporabnost duloksetina dosega vrednosti od 32 do 80 % (povprečje 50 %). Hrana podaljša čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije, s 6 na 10 ur in mejno zmanjša obseg absorpcije (približno 11 %). Te spremembe nimajo kakega kliničnega pomena. Duloksetin se veže na človeške plazemske beljakovine v približno 96 %. Veže se tako na albumin kot tudi na alfa-1 kisli glikoprotein. Okvarjeno delovanje ledvic ali jeter na vezavo na beljakovine ne vpliva.

Duloksetin se obsežno presnavlja, presnovki se izločajo predvsem v urinu. Oba citokroma, P450-2D6 in 1A2, katalizirata tvorbo dveh poglavitnih presnovkov glukuronidnega konjugata 4-hidroksi duloksetina in sulfatnega konjugata 5-hidroksi 6-metoksi duloksetina. Na podlagi preskušanj *in vitro* veljajo presnovki duloksetina v krvnem obtoku za farmakološko neaktivne. Farmakokinetike duloksetina pri bolnikih z omejeno presnovo s CYP2D6 niso posebej preiskovali. Omejeni podatki kažejo, da so pri teh bolnikih plazemske koncentracije duloksetina višje.

Razpolovni čas izločanja duloksetina je od 8 do 17 ur (povprečno 12 ur). Po intravenskem odmerku plazemski očistek duloksetina dosega vrednosti od 22 l/h do 46 l/h (povprečno 36 l/h). Po peroralnem odmerku je očitni plazemski očistek duloksetina od 33 do 261 l/h (povprečno 101 l/h).

Posebne skupine bolnikov:

Spol: med moškimi in ženskami so ugotovili farmakokinetične razlike (očitni plazemski očistek je pri ženskah približno 50 % nižji). Upošteva je prekrivanje razpona vrednosti očistka, farmakokinetične razlike zaradi spola ne upravičujejo priporočila za uporabo nižjega odmerka pri ženskah.

Starost: ugotavljali so farmakokinetične razlike med mlajšimi in starejšimi ženskami (≥ 65 let) (pri starejših se AUC poveča za približno 25 %, razpolovni čas pa je daljši za približno 25 %), vendar obseg teh sprememb ni tolikšen, da bi upravičil prilagajanje odmerka. V splošnem priporočamo previdnost pri zdravljenju starejših (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Okvarjeno delovanje ledvic: bolniki s končno odpovedjo ledvic v programu dialize so imeli 2-krat višje vrednosti $C_{\max}$ in AUC duloksetina v primerjavi z zdravimi osebami. Farmakokinetični podatki o duloksetinu so pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem ledvic omejeni.

Okvarjeno delovanje jeter: zmerno okvarjeno delovanje jeter (razred Child Pugh B) je vplivalo na farmakokinetiko duloksetina. V primerjavi z zdravimi osebami je bil pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter očitni plazemski očistek duloksetina 79 % nižji, očitni končni razpolovni čas je bil 2,3-krat daljši in AUC 3,7-krat večja. Farmakokinetike duloksetina in njegovih presnovkov pri bolnikih z blago ali hudo okvarjenim delovanjem jeter niso preučevali.

Doječe matere: Odlaganje duloksetina so preučevali pri 6 doječih ženskah v obdobju najmanj 12 tednov po porodu. Duloksetin je prisoten v materinem mleku, v koncentraciji stanja dinamičnega ravnovesja mleka vrednosti približno ene četrtine koncentracije v plazmi. Količina duloksetina v materinem mleku je ob odmerku 40 mg dvakrat na dan približno 7 μg /dan. Dojenje ni vplivalo na farmakokinetiko duloksetina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Duloksetin v standardnih testih ni bil genotoksičen in pri podganah ni bil kancerogen. V študiji kancerogenosti pri podganah so opazili večjedrne celice v jetrih, brez drugih histopatoloških sprememb. Vzročni mehanizem in klinični pomen nista znana. Mišje samice, ki so duloksetin prejemale 2 leti, so imele povišano incidenco hepatocelularnih adenomov in karcinomov samo pri visokem odmerku (144 mg/kg/dan), vendar za te velja, da se pojavijo sekundarno zaradi indukcije jetrnih mikrosomskih encimov. Pomen teh podatkov pri miših za ljudi ni znan. Podganje samice, ki so prejemale duloksetin (45 mg/kg/dan) pred in med parjenjem ter zgodnjo brejostjo, so kazale zmanjšano porabo hrane in zmanjšanje telesne mase pri materah, motnje estrus ciklusa, zmanjšano število živorojenih in slabše preživetje potomcev ter zastoj rasti potomcev pri sistemskih izpostavljenostih, ocenjenih kot največ maksimalna klinična izpostavljenost (AUC). V študiji toksičnosti za zarodek pri kuncih so opazili večjo incidenco srčnožilnih in skeletnih malformacij pri ravneh sistemske izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC). V drugi študiji, kjer so preskušali višji odmerek druge soli duloksetina, niso opazili malformacij. V študijah pre- in postnatalne toksičnosti pri podganah je duloksetin povzročil neželene vedenjske učinke pri mladičih ob ravneh sistemskih izpostavljenosti, nižjih od največje klinične izpostavljenosti (AUC).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

hipromeloza
hipromeloza acetat sukcinat
saharoza
sladkorne kroglice
smukec
titanov dioksid (E171)
trietilcitrat

Ovojnica kapsule:

60 mg:
želatina
natrijev lavrilsulfat
titanov dioksid (E171)
indigotin (E132)
rumeni železov oksid (E172)
užitno belo črnilo

Užitno belo črnilo vsebuje:
titanov dioksid (E171)
propilenglikol
šelak
povidon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz polivinilklorida (PVC), polietilena (PE) in poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), zaprt z aluminijasto folijo.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je na voljo v pakiranjih po 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija.

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/471/011-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

08. oktober 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK(I) DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Lilly SA
Avenida de la Industria N° 30
28108 Alcobendas
Madrid
Španija

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, kot je opisan v različici 5.2 iz aprila 2009 predstavljen v modulu 1.8.1 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje pred prihodom zdravila na trg in dokler bo zdravilo na tržišču.

Načrt za obvladovanje tveganja

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se obvezuje, da bo izvedel študije in dodatne farmakovigilančne aktivnosti, podrobno opisane v načrtu farmakovigilance, sprejetem v različici 0 z dne 24. aprila 2008, načrta za obvladovanje tveganja (RMP), predstavljenem v modulu 1.8.2 vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP, s katerimi soglaša CHMP.

V skladu s smernicami CHMP za sisteme za obvladovanje tveganja za zdravila za uporabo v humani medicini mora biti posodobljen RMP predložen hkrati z naslednjim rednim posodobljenim poročilom o varnosti zdravila (PSUR).

Poleg tega je treba posodobljen RMP predložiti:

- kadar imetnik dovoljenja za uporabo z zdravilom prejme nove informacije, ki lahko vplivajo na trenutne varnostne specifikacije zdravila, načrt farmakovigilance ali na dejavnosti za zmanjšanje tveganja,
- v 60 dneh po doseženem pomembnem mejniku (farmakovigilančnem ali povezanem z zmanjševanjem tveganja),
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila (EMA).

PSUR-ji

Ciklus PSUR-jev zdravila Duloksetin Boehringer Ingelheim bo ustrezal referenčnemu zdravilu Ariclaime, razen če ne bo drugače navedeno.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 30 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg trde gastrozestistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 30 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 trdih gastrozestistentnih kapsul
28 trdih gastrozestistentnih kapsul
98 trdih gastrozestistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojlini. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**
30 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 60 MG TRDE GASTROREZISTENTNE KAPSULE****1. IME ZDRAVILA**

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje saharozo.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 trdih gastrorezistentnih kapsul
98 trdih gastrorezistentnih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za peroralno uporabo.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH

ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET
--

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU
60 mg trde gastrorezistentne kapsule

1. IME ZDRAVILA

DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg trde gastrorezistentne kapsule
duloksetin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

NAVODILO ZA UPORABO
DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg trde gastrozistentne kapsule
DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg trde gastrozistentne kapsule
duloksetin (v obliki klorida)

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM
3. Kako jemati zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM zviša nivo serotonina in noradrenalina v živčnem sistemu.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM se uporablja za lajšanje bolečine pri diabetični nevropatiji pri odraslih (Pogosto jo opisujejo kot pekočo, zbadajočo, pikajočo, prebadajočo ali podobno stresanju elektrike. V prizadetem področju lahko pride do izgube zaznavanja, ali občutki, denimo dotik, toplota, mraz ali pritisk povzročijo bolečino.)

Učinek zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je pri mnogih bolnikih z bolečino diabetične nevropatije opazen v 1 tednu zdravljenja.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

NE jemljite zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, če:

- ste alergični (preobčutljivi) na duloksetin ali katerikoli drugo sestavino zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM.
- jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh jemali drugo antidepresivno zdravilo, imenovano zaviralec monoaminooksidaze (MAOI) (glejte tudi v nadaljevanju v poglavju 'Jemanje drugih zdravil')
- imate obolenje jeter
- imate hudo obolenje ledvic
- jemljete fluvoksamin, ki se običajno uporablja za zdravljenje depresije, ciprofloksacin ali enoksacin, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih okužb

Pogovorite se s svojim zdravnikom, če imate nenadzorovan visok krvni tlak. Vaš zdravnik vam bo povedal, če smete jemati zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Spodaj so naštetih razlogi, zaradi katerih morda zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM za vas ni ustrezno. Pred jemanjem zdravila se posvetujte s svojim zdravnikom, če:

- jemljete druga zdravila za zdravljenje depresije (glejte 'Jemanje drugih zdravil')

- jemljete šentjanževko, pripravek rastlinskega izvora (*Hypericum perforatum*)
- imate ledvično bolezen
- imeli ste epileptične napade (krče)
- ste imeli manijo
- imate bipolarno motnjo
- imate težave z očmi, denimo določene vrste glavkoma (zvišan tlak v očesu)
- ste v preteklosti imeli motnje strjevanja krvi (nagnjenost k razvoju podplutb)
- imate tveganje za nizek nivo natrija
- se trenutno zdravite z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo poškodbo jeter
- jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin
- ne prenašate nekaterih sladkorjev (glejte konec poglavja 2)
- premišlujete o prenehanju jemanja zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM (glejte poglavje 3)

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM lahko povzroči občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru. Če se pri vas pojavijo taki občutki, o tem obvestite svojega zdravnika.

Misli na samomor in poslabšanje depresije ali anksiozne motnje

Pri bolnikih z depresijo in/ali anksiozno motnjo se občasno lahko pojavijo misli na samopoškodovanje ali samomor. Po prvi uvedbi zdravljenja z antidepresivi lahko te misli postanejo še hujše, saj ta zdravila začnejo delovati šele čez nekaj časa, običajno čez dva tedna.

Pojav takšnih misli je verjetnejši, če:

- ste že kdaj razmišljali o samomoru ali samopoškodovanju.
- ste mlajša odrasla oseba. Podatki iz kliničnih preskušanj kažejo, da pri mlajših odraslih osebah (mlajših od 25 let) z motnjami razpoloženja med zdravljenjem z antidepresivi obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja.

Če kadarkoli začnete razmišljati o samopoškodovanju ali samomoru, se nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite pomoč v najbližji bolnišnici.

Morda bi bilo koristno, če za težave z depresijo ali anksioznostjo poveste sorodniku ali dobremu prijatelju in ga prosite, da prebere navodilo. Prosite ga lahko tudi, da naj vas opozori, če meni, da se je depresija ali anksioznost poslabšala ali ga skrbijo spremembe v vašem vedenju.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, običajno ne uporabljamo. Prav tako se moramo zavedati, da imajo bolniki, mlajši od 18 let, večje tveganje za neželene učinke, denimo poskus samomora, samomorilne misli in sovražnost (zlasti nasilnost, nasprotovno vedenje in jezo), kadar jemljejo zdravila iz te skupine. Temu navkljub lahko vaš zdravnik predpiše zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM tudi bolniku, mlajšim od 18 let, če se odloči, da je to v njihovo najboljšo korist. Če je vaš zdravnik predpisal zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM bolniku, mlajšemu od 18 let, in se želite o tem pogovoriti, se, prosimo, obrnite na svojega zdravnika. Svojega zdravnika obvestite, če se kateri od zgoraj naštetih simptomov pri bolniku, mlajšemu od 18 let, ki jemlje zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, pojavi ali poslabša. Dolgoročni učinki zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM na varnost glede rasti, dozorevanja in kognitivnega ter vedenjskega razvoja v tej starostni skupini tudi še niso bili ugotovljeni.

Jemanje drugih zdravil:

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerikoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Poglavito sestavino zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, duloksetin, uporabljamo tudi v drugih zdravilih za zdravljenje drugih bolezni:

- depresije, anksioznosti in urinske inkontinence

Sočasni uporabi več kot enega od teh zdravil se moramo izogibati. Če že jemljete druga zdravila, ki vsebujejo duloksetin, se o tem pogovorite s svojim zdravnikom.

Vaš zdravnik se mora odločiti, ali lahko jemljete zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM z drugimi zdravili. **Ne začnite jemati niti ne prenehajte jemati katerikoli zdravil,**

vključno s tistimi, ki ste jih kupili brez recepta, in pripravkov rastlinskega izvora, ne da bi se pred tem posvetovali s svojim zdravnikom.

Svojemu zdravniku povejte tudi, če jemljete karkoli od naslednjega:

Zaviralci monoaminooksidaze (MAOI): zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smete jemati, če jemljete ali ste v zadnjih 14 dneh vzeli drugo antidepresivno zdravilo, imenovano zaviralec monoaminooksidaze (MAOI). Jemanje MAOI skupaj z mnogimi zdravili na recept, vključno z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, lahko povzroči resne ali celo smrtno nevarne neželene učinke. Po prenehanju jemanja MAOI morate počakati vsaj 14 dni, preden lahko vzamete zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Tudi po prenehanju jemanja zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM morate počakati vsaj 5 dni, preden lahko vzamete MAOI.

Zdravila, ki povzročajo zaspanost: taka zdravila vam je predpisal vaš zdravnik, med njimi so, denimo, benzodiazepini, močna zdravila proti bolečinam, antipsihotiki, fenobarbital, antihistaminiki.

Zdravila, ki zvišajo nivo serotonina: triptani, tramadol, triptofan, SSRI (kot sta paroksetin in fluoksetin), triciklični antidepresivi (kot sta klomipramin, amitriptilin), petidin, šentjanževka in venlafaksin. Ta zdravila povečajo tveganje za neželene učinke; če se pojavi kakršenkoli neobičajen simptom ob jemanju katerega od teh zdravil skupaj z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, obiščite svojega zdravnika.

Peroralni antikoagulanti: zdravila za redčenje krvi. Ta zdravila lahko povečajo tveganje za krvavitev.

Jemanje zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM skupaj s hrano in pijačo
Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM lahko vzamete s hrano ali brez nje. Bodite posebej previdni, če med zdravljenjem z zdravilom DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM pijete alkohol.

Nosečnost in dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Obvestite svojega zdravnika, če:

- zanosite ali poskušate zanositi, medtem ko jemljete zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM lahko uporabljate le po tem, ko ste se o možnih koristih in morebitnih možnih tveganjih za vašega nerojenega otroka pogovorili s svojim zdravnikom.
- dojite. Uporabo zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v času dojenja odsvetujemo. Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM lahko vpliva, da se počutite zaspani ali omotični. Ne vozite in ne upravljajte z orodji ali stroji, dokler ne veste, kako zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM vpliva na vas.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM vsebuje **saharozo**. Če vam je vaš zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila pogovorite z njim.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Pri jemanju zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Običajen odmerek zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je 1 kapsula (60 mg) enkrat na dan, za vas ustrezen odmerek pa vam bo predpisal vaš zdravnik.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM jemljemo peroralno. Kapsulo pogoltnite celo z nekaj vode.

Morda se boste lažje spomnili vzeti zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, če ga boste jemali vsak dan ob istih urah.

S svojim zdravnikom se pogovorite o tem, kako dolgo boste jemali zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM. Ne prenehajte jemati zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, kot bi smeli

Če vzamete večjo količino zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, kot vam je predpisal vaš zdravnik, nemudoma pokličite svojega zdravnika ali farmacevta.

Če ste pozabili vzeti zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Če pozabite vzeti odmerek, ga zaužijte, kakor hitro se spomnite. Če pa je že čas za vaš naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite in vzemite samo enkratni odmerek kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek. Ne zaužijte več zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM v enem dnevu, kot vam je bilo predpisano.

Če ste prenehali jemati zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Ne prenehajte jemati svojih kapsul, če vam ni tako svetoval vaš zdravnik, tudi če se bolje počutite. Če bo vaš zdravnik menil, da zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne potrebujete več, vam bo naročil/naročila, da pred prenehanjem zdravljenja 2 tedna postopoma znižujete svoj odmerek. Nekateri bolniki, ki so nenadoma prenehali jemati zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM, so imeli simptome, kot so:

- omotica, ščemenje (občutek zbadanja z iglami), motnje spanja (žive sanje, nočne more, nezmožnost spanja), občutek nemira ali razburjenosti, občutek strahu, slabost ali bruhanje, tresenje, glavoboli, občutek razdraženosti, driska, prekomerno znojenje ali vrtoglavica

Ti simptomi običajno niso resni in v nekaj dneh izzvenijo, vendar se posvetujte s svojim zdravnikom, če imate simptome, ki vam povzročajo težave.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blagi do zmerni in pogosto v nekaj tednih izzvenijo.

Zelo pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri več kot 10 od 100 zdravljenih bolnikov)

- občutek slabosti (navzea), zaspanost, glavobol, omotica in suha usta

Pogosti neželeni učinki (se lahko pojavijo pri 1 do 10 bolnikov od 100 zdravljenih bolnikov)

- utrujenost, motnja spanja, tesnoba, občutek razdraženosti ali nenavadne sanje
- tresenje ali otrplost, vključno z otrplostjo ali mravljinčasto kožo
- driska, zaprtje, bruhanje, pekoča zgaga, vetrovi, bolečina v želodcu
- tinitus (zvonjenje v ušesih, kljub temu da ni zunanega zvoka)
- zamegljen vid
- občutek bitja srca v prsih, zardevanje, povečano znojenje, nočno znojenje
- težave z erekcijo, manjša želja po spolnosti
- (srbeč) izpuščaj
- mišična bolečina, mišična napetost, mišični krč

- več zehanja
- zmanjšanje apetita, zmanjšanje telesne mase

Občasni neželeni učinki (se lahko pojavijo pri 1 do 10 bolnikov od 1.000 zdravljenih bolnikov)

- vnetje grla
- zmedenost, zaspanost, pomanjkanje motivacije
- spremenjeno okušanje stvari, motnja pozornosti, okornost, krči in nehoteni gibi mišic, mišično trzanje, nenormalen način hoje
- slaba kvaliteta spanja
- sindrom nemirnih nog
- riganje, slaba prebava, gastroenteritis
- vrtoglavica, ušesna bolečina
- vnetje jeter, ki lahko povzroči bolečine v trebuhu
- večje zenice (temni osrednji del očesa), motnja vida
- hitro ali nepravilno bitje srca
- težave s spolnostjo, vključno s spremembami v ejakulaciji, neobičajen orgazem
- neobičajna menstruacija, vključno z močno ali podaljšano menstruacijo
- alergične reakcije, povečano nagnjenje k modricam, mehurji ali občutljivost na sončno svetlobo
- zvišan krvni tlak, občutek mraza v prstih in/ali prstih na nogah, občutek omotičnosti (zlasti ob prehitrem vstajanju), hladen znoj, drgetanje ali omedlevica
- zvišan nivo sladkorja v krvi
- bolj pogosto odvajanje urina, nočno odvajanje urina, težave ali nezmožnost odvajanja urina ali slabši curek urina
- škrtanje z zobmi, dehidracija, občutek vročine/mraza, žeja, napeto grlo, krvavitve iz nosu
- zvečanje telesne mase

Redki neželeni učinki (se lahko pojavijo pri 1 do 10 bolnikov od 10.000 zdravljenih bolnikov)

- zmanjšana aktivnost žleze ščitnice
- dehidracija
- manija (prevelika aktivnost, bežeče misli in zmanjšana potreba po spanju), agresivnost in jeza
- slab zadah
- zvišan tlak v očesu (glavkom)
- menopavzalni simptomi
- krčenje čeljustne mišice
- zvišan nivo holesterola v krvi, nizka raven natrija v krvi (simptomi so slabost in slabo počutje z občutkom šibkosti mišic in zmedenostjo)
- resne alergične reakcije, ki povzročajo težave pri dihanju, omotico ali izpuščaje
- krči

Drugi neželeni učinki

- halucinacije, samomorilne misli, vedenje
- občutek nemira ali nezmožnosti sedenja ali stanja pri miru ali "serotoninski sindrom" (redka reakcija, ki lahko povzroči občutke velike sreče, zaspanost, okornost, nemir, občutek pijanosti, vročino, znojenje ali toge mišice)
- svetlo rdeče krvavo blato pri odvajanju, bruhanje krvi ali črno blato
- nenormalen vonj urina
- sindrom nezadostnega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH - syndrome of inadequate secretion of anti-diuretic hormone)
- bolečina v prsnem košu
- rumeno obarvanje kože (zlatenica), odpoved jeter, Stevens-Johnsonov sindrom, nenadna oteklina mukoze kože (angioedem)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte v originalni ovojnini. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM

Zdravilna učinkovina je duloksetin.

Ena kapsula vsebuje 30 ali 60 mg duloksetina (v obliki klorida).

Pomožne snovi so:

Vsebina kapsule: hipromeloza, hipromeloza acetat sukcinat, saharoza, sladkorne kroglice, smuhec, titanov dioksid (E171), trietilcitrat.

(Za nadaljnje informacije o saharozi glejte konec poglavja 2.)

Ovojnica kapsule: želatina, natrijev lavrilsulfat, titanov dioksid (E171), indigotin (E132), rumeni železov oksid (E172) (samo 60 mg) in užitno zeleno črnilo (30 mg) ali užitno belo črnilo (60 mg).

Užitno zeleno črnilo: črni železov oksid - sintetični (E172), rumeni železov oksid - sintetični (E172), propilenglikol, šelak.

Užitno belo črnilo: titanov dioksid (E171), propilenglikol, šelak, povidon.

Izgled zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM in vsebina pakiranja

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je trda gastrorezistentna kapsula.

Vsaka kapsula zdravila DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM vsebuje pelete duloksetinijevega klorida z oblogo za zaščito pred želodčno kislino.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM je na voljo v dveh jakostih: 30 in 60 mg. 30 mg kapsule imajo neprozorna bela telesa z vtisnjenim napisom '30 mg' in neprozorne modre pokrovčke z vtisnjenim napisom '9543'.

60 mg kapsule imajo neprozorna zelena telesa z vtisnjenim napisom '60 mg' in neprozorne modre pokrovčke z vtisnjenim napisom '9542'.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg je na voljo v pakiranju po 7, 28 in 98 kapsul.

Zdravilo DULOKSETIN BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg je na voljo v pakiranjih po 28 in 98 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Nemčija.

Izdelovalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija.

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel. + 48 22 4403300

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Navodilo je bilo odobreno

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet