

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ONELAR 20 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține duloxetină 20 mg (sub formă de clorhidrat de duloxetină).

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține zahăr (sucroză) 51 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

Capsule gastrorezistente, de mărime 4, de lungime ~14,3 mm, cu corp alb și cap turcoaz, care conține pelete de culoare aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Onelar este indicat la femei pentru tratamentul incontinenței urinare de efort (IUE), moderată până la severă.

Onelar este indicat la adulți

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Onelar este de 40 mg de două ori pe zi, indiferent de orarul meselor. După 2-4 săptămâni de tratament, pacientele trebuie reexaminat pentru a se evalua beneficiul și tolerabilitatea tratamentului. Unele paciente pot beneficia de începerea tratamentului cu doza de 20 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, înainte de creșterea până la doza recomandată, de 40 mg de două ori pe zi. Creșterea treptată a dozei poate să diminueze, dar nu să elimine, riscul de apariție a senzației de greață și al amețelilor.

Datele care susțin eficacitatea Onelar 20 mg de două ori pe zi sunt limitate.

Eficacitatea duloxetinei nu a fost evaluată mai mult de 3 luni în studii controlate cu placebo. Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat la intervale regulate.

Asocierea duloxetinei cu un program de antrenare a musculaturii platoului pelvin (AMPP) poate fi mai eficientă decât oricare dintre cele două tratamente. Se recomandă să se ia în considerare AMPP concomitentă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența hepatică

Onelar nu trebuie utilizat de femeile cu boli hepatice care determină insuficiența hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiența renală

Nu este necesară modificarea dozajului la pacientele cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30-80 ml/min). Onelar nu trebuie utilizat la paciente cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min, vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul incontinenței urinare nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Tratamentul femeilor vârstnice necesită prudență.

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă. La întreruperea definitivă a tratamentului cu Onelar, doza trebuie scăzută treptat într-o perioadă de cel puțin una până la două săptămâni, pentru a reduce riscul apariției reacțiilor de întrerupere (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă după o scădere a dozei sau la întreruperea definitivă a tratamentului apar simptome intolerabile, se poate lua în considerare reinstituirea dozei prescrise anterior. Ulterior, medicul poate continua să descrească doza, dar într-un ritm mai lent.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Este contraindicată utilizarea concomitentă a Onelar cu inhibitorii neselectivi, ireversibili, ai monoaminoxidazei (IMAO) (vezi pct. 4.5).

Boli hepatice care determină insuficiența hepatică (vezi pct. 5.2).

Onelar nu trebuie utilizat concomitent cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (inhibitori potenți ai izoenzimei CYP1A2), dat fiind că administrarea concomitentă a acestora duce la concentrații plasmatiche ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

Insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Inițierea tratamentului cu Onelar este contraindicată la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, deoarece există un risc potențial de criză hipertensivă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Manie și convulsii

Onelar trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau crize comițiale.

Sindrom serotoninergic

Ca în cazul altor medicamente serotoninergice, sindromul serotoninergic, o afecțiune care pune viața în pericol, poate apărea în cursul tratamentului cu duloxetină, în special în cazul utilizării concomitente a altor medicamente serotoninergice (inclusiv ISRS, IRSN, antidepressive triciclice sau triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, cum sunt IMAO, sau cu antipsihotice sau alți antagoniști ai dopaminei, care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale stării mintale (de exemplu, agitație, halucinații, comă), instabilitate vegetativă (de exemplu, tahicardie, tensiune arterială oscilantă, hipertermie), aberații neuromusculare (de exemplu hiperreflexie, lipsă de coordonare) și / sau simptome gastro-intestinale (de exemplu greață, vărsături, diaree).

Dacă tratamentul concomitent cu duloxetină și alte medicamente serotoninergice care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică și/sau dopaminergică este justificat punct de vedere clinic, se recomandă urmărirea atentă a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și creșterii dozei.

Sunătoare

În cursul utilizării concomitente a Onelar cu preparate din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*), reacțiile adverse pot fi mai frecvente.

Midriază

În asociere cu duloxetina, s-a raportat midriază; în consecință, este necesară prudență la prescrierea Onelar la pacienții cu tensiune intraoculară crescută sau la cei cu risc de glaucom acut cu unghi închis.

Tensiunea arterială și frecvența cardiacă

La unii pacienți, duloxetina a fost asociată cu creșterea tensiunii arteriale și hipertensiune arterială semnificativă clinic. Aceasta poate fi determinată de efectul noradrenergic al duloxetinei. Au fost raportate cazuri de criză hipertensivă la duloxetină, în special la pacienții cu hipertensiune arterială pre-existentă. Ca urmare, la pacienții cu hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiace cunoscute, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special în prima lună de tratament. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții ale căror afecțiuni pot fi agravate de creșterea frecvenței cardiace sau de creșterea tensiunii arteriale. De asemenea, este necesară prudență atunci când duloxetina este utilizată împreună cu medicamente care îi pot afecta metabolismul (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților care prezintă o creștere susținută a tensiunii arteriale în timpul tratamentului cu duloxetină, trebuie avută în vedere fie o scădere a dozei, fie întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu duloxetină nu va fi inițiat la pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată (vezi pct. 4.3).

Insuficiența renală

La pacienții cu insuficiență renală severă care efectuează ședințe de hemodializă (clearance al creatininei <30 ml/min) apar concentrații plasmatice crescute ale duloxetinei. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, vezi pct. 4.3. Pentru informații în legătură cu pacienții cu disfuncție renală ușoară sau moderată, vezi pct. 4.2.

Hemoragii

S-au raportat tulburări hemoragice, cum sunt echimoze, purpură și hemoragie gastro-intestinală în timpul tratamentului cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și cu inhibitori ai recaptării serotoninei/noradrenalinei (IRSN), inclusiv duloxetină. Duloxetina poate crește riscul hemoragiilor postpartum (vezi pct. 4.6). Se recomandă prudență la pacienții care utilizează anticoagulante și/sau medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor (de exemplu AINS sau acid acetilsalicilic) și la pacienții cu tendințe hemoragice cunoscute.

Întreruperea tratamentului

Atunci când tratamentul este întrerupt, simptomele de întrerupere sunt frecvente, în special dacă întreruperea este bruscă (vezi pct. 4.8). În studiile clinice, reacții adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 44% dintre pacienții tratați cu Onelar și 24% dintre cei tratați cu placebo. Riscul apariției simptomelor de întrerupere constatat cu ISRS și IRSN depinde de câțiva factori, incluzând durata tratamentului, doza administrată și viteza de reducere a dozei. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt enumerate la pct. 4.8. În general, aceste simptome sunt ușoare până la moderate; totuși, la unii pacienți acestea pot fi de intensitate severă. Simptomele apar de obicei în primele câteva zile de la întreruperea tratamentului, dar s-au raportat foarte rar astfel de simptome și la pacienți care au omis accidental o doză. În general, aceste simptome sunt auto-limitate și se remit de obicei în curs de 2 săptămâni, chiar dacă la unele persoane pot fi prelungite (2-3 luni sau mai mult). În consecință, se recomandă ca doza de duloxetină să fie redusă treptat în cazul întreruperii definitive a tratamentului, într-o perioadă de cel puțin 2 săptămâni, în conformitate cu necesitățile pacientului (vezi pct. 4.2).

Hiponatremie

La administrarea Onelar a fost raportată hiponatremie, incluzând cazuri în care concentrația de sodiu plasmatic a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia poate fi o urmare a sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic (SIADH). Majoritatea cazurilor de hiponatremie au fost raportate la vârstnici, în special când au fost asociate antecedente recente sau afecțiuni care au predispus la dezechilibrul volemic. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici, cirofici sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice.

Depresia, ideea și comportamentele suicidare

Cu toate că Onelar nu este indicat în tratamentul depresiei, substanța sa activă (duloxetina) există și ca medicament antidepressiv. Depresia se asociază cu risc crescut de idei suicidare, acte de autoagresiune și suicid (evenimente asociate suicidului). Acest risc persistă până la instalarea remisiunii semnificative. Dat fiind că ameliorarea poate să nu aibă loc în primele săptămâni sau mai mult de tratament, pacientele trebuie monitorizate îndeaproape până la apariția acestei ameliorări.

Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării.

Se știe că pacienții cu un istoric de evenimente asociate suicidului sau cei care prezintă un grad semnificativ de ideea suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideea sau comportament suicidar și, ca urmare, trebuie monitorizați îndeaproape pe parcursul tratamentului. O metaanaliză a datelor din studii clinice controlate placebo cu medicamente antidepressive utilizate în afecțiuni psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 de ani tratați cu antidepressive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului s-au raportat cazuri de

ideație și comportamente suicidare (vezi pct. 4.8). Medicii trebuie să încurajeze pacientele să raporteze ori de câte ori apar orice fel de gânduri sau sentimente neplăcute sau simptome depresive. Dacă, în cursul tratamentului cu Onelar, pacienta dezvoltă agitație sau simptome depresive, trebuie solicitat suport medical specializat, dat fiind că depresia este o afecțiune medicală severă. Dacă se ia decizia de a se institui tratament farmacologic antidepresiv, se recomandă întreruperea treptată a Onelar (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani

Onelar nu trebuie utilizat în tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. La copiii și adolescenții tratați cu antidepresive, în comparație cu cei tratați cu placebo, în studiile clinice s-au observat mai frecvent comportamente suicidare (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, decizia de tratament este totuși luată, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru apariția simptomelor suicidare. În plus, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală.

Medicamente care conțin duloxetină

Duloxetina este utilizată sub diferite denumiri comerciale pentru câteva indicații (tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică, tulburarea depresivă majoră, tulburarea de anxietate generalizată și incontinența urinară de efort). Utilizarea concomitentă a mai multor astfel de produse trebuie evitată.

Hepatitis/creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșteri severe ale concentrației plasmatice a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatitis și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe au avut loc în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacientele tratate cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

Acatizia/neliniștea psihomotorie

Utilizarea duloxetinei s-a asociat cu apariția acatiziei, caracterizate printr-o stare de neliniște percepută subiectiv ca neplăcută sau care produce suferință și prin nevoia de mișcare însoțită adesea de incapacitatea de a sta liniștit așezat sau în picioare. Este cel mai probabil să apară în primele câteva săptămâni de tratament. La pacientele care dezvoltă aceste simptome, creșterea dozei poate dăuna.

Disfuncție sexuală

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)/inhibitorii recaptării serotoninei și noradrenalinei (IRSN) pot cauza simptome de disfuncție sexuală (vezi pct. 4.8). Au existat raportări privind disfuncție sexuală de lungă durată în care simptomele s-au menținut în pofida întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Zahăr

Capsulele gastrorezistente Onelar conțin zahăr. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO):

Din cauza riscului de sindrom serotoninergic, duloxetina nu trebuie utilizată concomitent cu inhibitorii neselectivi ireversibili ai monoaminoxidazei (IMAO) sau timp de cel puțin 14 zile după întreruperea tratamentului cu un IMAO. Pe baza timpului de înjumătățire plasmatică al duloxetinei, înainte de a începe tratamentul cu un IMAO, trebuie să treacă cel puțin 5 zile de la întreruperea

Onelar (vezi pct. 4.3).

Utilizarea Onelar concomitent cu IMAO selectivi, reversibili, ca moclobemida, nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Antibioticul linezolid este un IMAO neselectiv reversibil și nu trebuie administrat la pacienții tratați cu Onelar (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai izoenzimei CYP1A2:

Administrarea concomitentă de duloxetină și un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 poate avea ca rezultat concentrații crescute de duloxetină, deoarece izoenzima CYP1A2 este implicată în metabolismul duloxetinei. Fluvoxamina (100 mg o dată/zi), un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2, a scăzut clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu aproximativ 77% și a crescut ASC_{0-t} de 6 ori. Prin urmare, Onelar nu trebuie administrat concomitent cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2, ca fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Medicația SNC:

Riscul utilizării Onelar concomitent cu alte medicamente active asupra SNC nu a fost evaluat sistematic, cu excepția cazurilor descrise la acest punct. În consecință, se recomandă prudență atunci când Onelar se administrează în asocieră cu alte medicamente sau substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

Medicamente serotonergice:

În cazuri rare, la pacienții care au utilizat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotonergice, s-a raportat sindrom serotonergic. Se recomandă prudență dacă Onelar se utilizează concomitent cu medicamente serotonergice, cum sunt ISRS/IRSN, antidepressive triciclice, cum este clomipramina sau amitriptilina, IMAO, cum este moclobemida sau linezolid, sunătoare (*Hypericum perforatum*), triptani, opioide (precum buprenorfină, tramadol sau petidină) și triptofan (vezi pct. 4.4).

Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

Medicamente metabolizate de izoenzima CYP1A2: Farmacocinetica teofilinei, un substrat al izoenzimei CYP1A2, nu a fost afectată semnificativ de asocierea cu duloxetină (60 mg de două ori pe zi).

Medicamente metabolizate de izoenzima CYP2D6: Duloxetina este un inhibitor moderat al izoenzimei CYP2D6. Atunci când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat al izoenzimei CYP2D6, ASC pentru desipramină a crescut de 3 ori. Asocierea duloxetinei (40 mg de două ori pe zi) crește cu 71% ASC la starea de echilibru a tolterodinei (2 mg de două ori pe zi), dar nu afectează farmacocinetica metabolitului activ 5-hidroxi și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea Onelar în asocieră cu medicamente metabolizate predominant de izoenzima CYP2D6 (risperidonă, antidepressive triciclice [ATC], ca de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină), în special dacă acestea au index terapeutic mic (cum sunt flecainida, propafenona și metoprololul).

Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene: Rezultatele studiilor in vitro demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a izoenzimei CYP3A. Nu s-au efectuat studii specifice in vivo ale interacțiunilor medicamentoase.

Anticoagulantele și antiagregante plachetare:

Este necesară prudență atunci când duloxetina este asociată cu anticoagulante orale sau

antiagregante plachetare din cauza unui risc potențial crescut de sângerare. S-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci când duloxetina a fost administrată concomitent cu warfarină. Cu toate acestea, în cadrul unui studiu de farmacologie clinică, administrarea duloxetinei concomitent cu warfarina în condițiile atingerii stării de echilibru, la voluntari sănătoși, nu a determinat modificări semnificative ale valorilor INR față de valorile inițiale sau modificări ale farmacocineticii R- sau S-warfarinei.

Efectele altor medicamente asupra duloxetinei

Antiacide și antagoniști H2: Administrarea concomitentă a Onelar cu antiacide care conțin aluminiu și magneziu sau a duloxetinei cu famotidină nu a avut efect semnificativ asupra ratei sau extinderii absorbției duloxetinei după administrarea unei doze orale de 40 mg.

Inductori ai izoenzimei CYP1A2: Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatice cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

În studiile pe animale, duloxetina nu a avut efect asupra fertilității masculine, și efectele la femei au fost evidente numai la doze care au provocat toxicitate maternă.

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere la valori ale expunerii sistemice (ASC) la duloxetină mai reduse decât expunerea clinică maximă (vezi pct. 5.3).

Două studii mari observaționale nu au indicat un risc general crescut al malformațiilor congenitale majore (un studiu efectuat în SUA care a inclus 2500 de paciente expuse la duloxetină în timpul primului trimestru de sarcină și un al doilea studiu efectuat în UE care a inclus 1500 de paciente expuse la duloxetină în primul trimestru de sarcină). Rezultatele analizei privind apariția malformațiilor congenitale specifice, cum ar fi malformațiile cardiace, au fost neconcludente.

În studiul efectuat în UE, expunerea maternă la duloxetină în timpul sarcinii avansate (oricând începând cu săptămâna 20 de sarcină până la naștere) a fost asociată cu un risc crescut de naștere prematură (mai puțin de 2 ori, corespunzând la aproximativ 6 nașteri premature adiționale la 100 de femei tratate cu duloxetină în timpul sarcinii avansate). Majoritatea nașterilor au avut loc între săptămânile 35 și 36 de sarcină. Asocierea nu a fost observată în studiul efectuat în SUA.

În studiul observațional efectuat în SUA datele au furnizat dovezi pentru un risc crescut (mai puțin de 2 ori) de hemoragie postpartum după expunerea la duloxetină cu mai puțin de o lună înainte de naștere.

Date epidemiologice au sugerat că utilizarea ISRS în cursul sarcinii, în special în ultima parte a acesteia, poate crește riscul de apariție a hipertensiunii arteriale pulmonare persistente la nou-născut (HAPPN). Cu toate că nu există studii care să fi investigat asocierea dintre HAPPN și tratamentul cu IRNS, acest risc potențial nu poate fi exclus în cazul duloxetinei, având în vedere mecanismul de acțiune înrudit (inhibarea recaptării serotoninei).

Similar altor medicamente serotoninergice, la nou-născut pot apare simptome de întrerupere după utilizarea duloxetinei de către mamă în apropierea nașterii. Simptomele de întrerupere observate la duloxetină pot include: hipotonie, tremor, agitație, dificultăți de alimentare, detresă respiratorie și convulsii. În majoritatea cazurilor acestea s-au manifestat fie la naștere, fie în primele zile după naștere.

Onelar trebuie utilizat în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt. Femeilor trebuie să li se recomande să anunțe medicul dacă rămân gravide sau dacă intenționează să rămână gravide în cursul tratamentului.

Alăptarea

Conform unui studiu efectuat la 6 paciente în perioada de lactație, care nu își alăptau copiii, duloxetina se elimină foarte puțin în laptele uman. Doza zilnică estimată în mg/kg la sugar este aproximativ 0,14% din doza maternă (vezi pct. 5.2). Dat fiind că siguranța duloxetinei la sugari nu este cunoscută, utilizarea Onelar în cursul alăptării nu este recomandată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii care să urmărească efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Utilizarea Onelar se poate asocia cu sedare și amețeli. Pacienții trebuie instruiți ca, în cazul în care prezintă sedare sau amețeli, să evite activități potențial periculoase, ca de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

a. Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții cu IUE și alte tulburări ale căilor urinare inferioare tratate cu duloxetină în studiile clinice au fost: greață, gură uscată, fatigabilitate și constipație. Analiza datelor din studiile clinice cu durata de 12 săptămâni, controlate placebo, la paciente cu IUE, incluzând 958 de paciente tratate cu duloxetină și 955 cu placebo, a arătat că debutul reacțiilor adverse raportate a avut loc tipic în prima săptămână de tratament. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost în majoritatea cazurilor ușoare până la moderate și s-au rezolvat în decurs de 30 zile de la apariție (de exemplu, greața).

b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate în rapoartele spontane, cât și cele din cursul studiilor clinice placebo-controlate (cuprinzând un total de 8241 de pacienți, 4504 tratați cu duloxetină, 3737 tratați cu placebo) în IUE și alte tulburări ale tractului urinar inferior.

Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>				
		Laringită		
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
		Tulburare de hipersensibilitate	Reacție anafilactică	
<i>Tulburări endocrine</i>				

		Hipotiroidie		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				
	Scăderea apetitului alimentar	Deshidratare	Hiperglicemie (raportată în special la pacienții diabetici), Hiponatremie, SIADH ⁶	
<i>Tulburări psihice</i>				
	Insomnie, Agitație, Scădere a libidoului, Anxietate, Tulburare a somnului	Bruxism, Dezorientare, Apatie, Tulburări ale orgasmului, Vise neobișnuite	Comportament suicidar ^{5,6} , Ideație suicidară ^{5,7} , Manie ⁶ , Halucinații, Agresivitate și furie ^{4,6}	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
	Cefalee, Amețeli, Letargie, Somnolență, Tremor, Parestezii	Nervozitate, Tulburări ale atenției, Disgeuzie, Somn neodihnitor	Sindrom serotonergic ⁶ , Convulsii ^{1, 6} , Mioclonie, Acatizie ⁶ , Neliniște psihomotorie ⁶ , Simptome extrapiramidale ⁶ , Diskinezie, Sindromul picioarelor neliniștite	
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere neclară	Midriază, Afectarea vederii, Xerostomie	Glaucom	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
	Vertij	Tinitus ¹ , Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>				
		Palpitații, Tahicardie	Aritmie supraventricu- lară, în special fibrilație atrială ⁶	
<i>Tulburări vasculare</i>				

	Hipertensiune arterială ^{3,7} , Congestie facială	Sincopă ² , Creșterea tensiunii arteriale ³	Criză hipertensivă ^{3,6} , Hipotensiune ortostatică ² , Răcire a extremităților	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
		Căscat	Constricție faringiană, Epistaxis, Boală interstițială pulmonară ¹⁰ , Pneumonie eozinofilică ⁶	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață Xerostomie Constipație	Diaree, Durere abdominală, Vărsături, Dispepsie	Hemoragie gastrointestinală ⁷ , Gastroenterită, Stomatită, Erucții, Gastrită, Disfagie, Flatulență, Halitoză	Hematochezie, Colită microscopică ⁹	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
		Hepatită ³ , Creștere a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină), Leziuni hepatice acute	Insuficiență hepatică ⁶ , Icter ⁶	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Hipersudorație	Erupții cutanate, Transpirații nocturne, Urticarie, Dermatită de contact, Transpirații reci, Tendință crescută la echimoze	Sindrom Stevens-Johnson ⁶ , Angioedem ⁶ , Reacții de fotosensibilizare	Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				

		Durere musculo-scheletală, Tensiune musculară, Spasme musculare, Trismus	Fasciculații musculare	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
		Dificultate la urinare, Disurie, Nicturie, Polakiurie, Miros anormal al urinii	Retenție urinară ⁶ , Poliurie, Scădere a fluxului urinar	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
		Hemoragii în sfera ginecologică, Simptome specifice menopauzei	Tulburări menstruale, Galactoree, Hiperprolactinemie, Hemoragii postpartum ⁶	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
Oboseală	Astenie, Frison	Durere toracică ⁷ , Căderi ⁸ , Indispoziție, Senație de frig, Senație de cald, Sete, Stare generală de rău	Tulburări de mers	
<i>Investigații diagnostice</i>				
		Scădere în greutate, Creștere în greutate, Creșterea colesterolemiei, Creșteri ale valorilor creatinin fosfokinazei	Creșterea concentrației plasmatică a potasiului	

¹Cazuri de convulsii și cazuri de tinitus au fost de asemenea raportate și după întreruperea tratamentului.

²Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și de sincopă s-au raportat în special la începutul tratamentului.

³Vezi pct. 4.4

⁴Cazurile de agresiune și furie au fost raportate în mod special la începutul tratamentului sau după întreruperea tratamentului.

⁵Cazurile de ideație suicidară și comportament suicidar au fost raportate în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4)

⁶Frecvența estimată a reacțiilor adverse raportate în urmărirea după punerea pe piață; nu au fost observate în studiile clinice placebo controlate.

⁷Fără diferență semnificativă statistic față de placebo.

⁸Căderile au fost mai frecvente la vârstnici (≥ 65 ani).

⁹Frecvența estimată pe baza datelor din toate studiile clinice.

¹⁰Frecvența estimată pe baza studiile clinice controlate cu placebo.

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Înteruperea tratamentului cu duloxetină (în special dacă este bruscă) duce frecvent la simptome de întrerupere. Reacțiile cel mai frecvent raportate sunt: amețeli, tulburări senzoriale (inclusiv parestezii sau senzații asemănătoare șocurile electrice, în special la nivelul capului), tulburări ale somnului (inclusiv insomnie și vise intense), oboseală, somnolență, agitație sau anxietate, greață și/sau vărsături, tremor, cefalee, mialgie, iritabilitate, diaree, hiperhidroză și vertij.

În general, în cazul ISRS și IRSN, aceste reacții adverse sunt ușoare până la moderate și auto-limitante, dar la unii pacienți pot fi severe și/sau prelungite. În consecință, se recomandă ca, atunci când tratamentul cu duloxetină nu mai este necesar, să se treacă la întreruperea treptată, prin scăderea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Intervalul QT corectat pentru frecvența cardiacă la pacienții tratați cu duloxetină nu a diferit de cel constatat la pacienții tratați cu placebo. Nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale măsurătorilor QT, PR, QRS sau QTcB între pacienții tratați cu duloxetină și cei cu placebo.

În faza inițială de 12 săptămâni a trei studii clinice cu duloxetină, la pacienți cu neuropatie diabetică dureroasă, la grupul tratat cu duloxetină s-au observat creșteri mici, dar semnificative statistic, ale glicemiei în condiții de repaus alimentar. HbA_{1c} a fost stabilă atât la pacienții tratați cu duloxetină, cât și la cei la care s-a administrat placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 de săptămâni, a existat o creștere a HbA_{1c} atât în grupele cu duloxetină, cât și în cele cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupele tratate cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glucomiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce, la grupele cu asistență de rutină, analizele de laborator au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

S-au raportat cazuri de supradozaj cu duloxetină, singură sau în asociere cu alte medicamente, în doze de 5400 mg. Unele cazuri letale au fost raportate, în primul rând în supradozajul cu asocieri medicamentoase, dar și cu duloxetină singură, în doză de aproximativ 1000 mg. Semnele și simptomele supradozajului (duloxetină singură sau asociată cu alte medicamente) au inclus

somnolență, comă, sindrom serotoninergic, crize comițiale, vărsături și tahicardie.

Nu se cunoaște un antidot specific al duloxetinei, dar dacă apare sindrom serotoninergic, se poate lua în considerare tratament specific (cum este tratamentul cu ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată permeabilitatea căilor aeriene. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu tratament simptomatic și de susținere corespunzător. Spălătura gastrică poate fi indicată dacă se practică la puțin timp după ingestie sau la pacienții simptomatici. Cărbunele activat poate fi util pentru a limita absorbția. Duloxetina are volum de distribuție mare, fiind puțin probabil ca diureza forțată, hemoperfuzia și exsanguinotransfuzia să fie benefice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte antidepresive, codul ATC: N06AX21.

Mecanism de acțiune

Duloxetina este un inhibitor comun al recaptării serotoninei (5-HT) și noradrenalinei (NA). Inhibă slab recaptarea dopaminei, fără afinitate semnificativă față de receptorii histaminergici, dopaminergici, colinergici și adrenergici. La animale, duloxetina crește, în funcție de doză, valorile concentrației extracelulare ale serotoninei și noradrenalinei în diferite arii cerebrale.

Efecte farmacodinamice

În studiile la animale, cantități crescute ale 5-HT și NA în măduva sacrată au dus la creșterea tonusului uretral prin creșterea stimulării mușchiului striat al sfîcterului uretral de către nervul genital, numai în cursul fazei de depozitare a ciclului micțional. La femei, se consideră că un mecanism similar duce la închiderea uretrală mai intensă în cursul depozitării urinei sub stres fizic, ceea ce poate explica eficacitatea duloxetinei în tratamentul femeilor cu IUE.

Eficacitate clinică și date de siguranță

Eficacitatea duloxetinei 40 mg administrată de două ori pe zi în tratamentul IUE a fost stabilită în patru studii controlate placebo, dublu-orb, care au randomizat 1913 de femei (22-83 ani) cu IUE; dintre acestea, 958 de paciente au fost randomizate pentru administrare de duloxetină și 955 placebo. Măsurile primare ale eficacității au fost Frecvența Episoadelor de Incontinență (FEI) din jurnale și un scor la un chestionar al calității vieții cu specificitate pentru incontinență (I-QOL).

Frecvența episoadelor de incontinență: în toate cele patru studii, grupul tratat cu duloxetină a avut o valoare mediană a reducerii FEI cu 50% sau mai mult în comparație cu 33% în grupul tratat cu placebo. S-au constatat diferențe la fiecare vizită după 4 săptămâni (duloxetină 54% și placebo 22%), 8 săptămâni (52% și 29%) și 12 săptămâni (52% și 33%) de medicație.

Într-un studiu adițional, limitat la paciente cu IUE gravă, toate răspunsurile la duloxetină s-au obținut în decurs de 2 săptămâni.

Eficacitatea duloxetinei nu a fost evaluată pentru mai mult de 3 luni prin studii controlate placebo. Beneficiul clinic al duloxetinei, în comparație cu placebo, nu a fost demonstrat la femeile cu IUE ușoară, definite în studiile randomizate drept pacientele cu FEI <14 pe săptămână. La aceste femei, se poate ca duloxetina să nu ofere beneficii mai mari decât cele oferite de intervențiile comportamentale mai conservatoare.

Calitatea vieții: Scorurile la chestionarul Calitatea Vieții - Incontinență (I-QOL) s-au ameliorat

semnificativ la grupul de paciente tratate cu duloxetină în comparație cu grupul tratat cu placebo (ameliorare a scorului cu 9,2 față de 5,9, $p < 0,001$). Utilizând o scală globală a ameliorării (PGI), semnificativ mai multe femei care au utilizat duloxetină au considerat că simptomele lor de incontinență de efort s-au ameliorat sub tratament în comparație cu femeile care au utilizat placebo (64,6% față de 50,1%, $p < 0,001$).

Duloxetina și intervențiile chirurgicale anterioare de creștere a continenței: există date limitate care sugerează că beneficiile Onelar nu sunt diminuate la femeile cu incontinență urinară de efort care au avut anterior intervenții chirurgicale de creștere a continenței.

Duloxetina și antrenarea mușchilor planșeului pelvin (AMPP): în cursul unui studiu de 12 săptămâni, orb, randomizat, controlat, Onelar a demonstrat reduceri mai mari ale FEI în comparație atât cu tratamentul placebo, cât și cu AMPP, aplicate izolat. Tratamentul concomitent (duloxetină + AMPP) a dus la ameliorări mai mari atât ale utilizării tampoanelor absorbante, cât și ale măsurilor calității vieții specifice acestei condiții, în comparație cu Onelar sau AMPP, utilizate separat.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu duloxetină la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul incontinenței urinare de efort (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea Onelar la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Duloxetina se administrează ca enantiomer unic. Duloxetina este metabolizată extensiv de enzimele oxidative (CYP1A2 și CYP2D6 polimorf), urmată de conjugare. Farmacocinetica duloxetinei manifestă variabilitate interindividuală mare (în general 50-60%), determinată în parte de sex, vârstă, fumat și statusul de metabolizator al izoenzimei CYP2D6.

Absorbție

Duloxetina se absoarbe bine după administrarea orală, cu Cmax care apare la 6 ore după administrare. Biodisponibilitatea orală absolută a duloxetinei este cuprinsă între 32% până la 80% (medie de 50%). Alimentele prelungesc de la 6 la 10 ore timpul necesar pentru atingerea concentrației maxime și secundar reduc gradul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nici o semnificație clinică.

Distribuție

Duloxetina se leagă de proteinele plasmatice umane în proporție de aproximativ 96%. Duloxetina se leagă atât de albumine, cât și de glicoproteina acidă alfa-1. Legarea de proteine nu este afectată de insuficiența renală sau hepatică.

Metabolizare

Duloxetina este metabolizată extensiv, iar metaboliții se excretă în principal prin urină. Formarea celor doi metaboliți principali, glucuronoconjugatul 4-hidroxi-duloxetinei și conjugatul sulfat al 5-hidroxi 6-metoxi-duloxetinei, este catalizată de izoenzimele citocromului P450-2D6 și 1A2. Pe baza studiilor in vitro, metaboliții circulanți ai duloxetinei sunt considerați inactivi farmacologic. Farmacocinetica duloxetinei la pacienții care sunt metabolizatori deficitari prin izoenzima CYP2D6 nu a fost investigată specific. Date limitate sugerează că la acești pacienți valorile concentrației plasmatice ale duloxetinei sunt mai mari.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al duloxetinei este cuprins între 8 până la 17 ore (în

medie 12 ore). După o administrare intravenoasă, clearance-ul plasmatic al duloxetinei este cuprins între 22 l/oră până la 46 l/oră (în medie 36 l/oră). După o administrare orală, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei este cuprins între 33 până la 261 l/oră (în medie 101 l/oră).

Grupe speciale de pacienți

Sex: Au fost identificate diferențe farmacocinetice între sexe (clearance-ul plasmatic aparent este cu aproximativ 50% mai mic la femei). Pe baza suprapunerii limitelor clearance-ului, diferențele farmacocinetice legate de sex nu justifică recomandarea de a utiliza o doză mai mică la pacienții de sex feminin.

Vârstă: Au fost identificate diferențe farmacocinetice între femeile mai tinere și cele mai vârstnice (≥ 65 ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire plasmică este cu aproximativ 25% mai lung la vârstnice), dar magnitudinea acestor modificări nu este suficientă pentru a justifica modificări ale dozei. Ca recomandare generală, este necesară prudență în tratamentul vârstnicilor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală: Pacienții cu nefropatii în stadiu final (NSF), care efectuează ședințe de dializă, au valori ale C_{max} și ASC ale duloxetinei de 2 ori mai mari în comparație cu subiecții sănătoși. Datele de farmacocinetică ale duloxetinei se limitează la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică: Hepatopatiile moderate (Clasa B Child Pugh) au afectat farmacocinetica duloxetinei. În comparație cu subiecții sănătoși, clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei a fost cu 79% mai mic, timpul aparent de înjumătățire plasmică prin eliminare a fost de 2,3 ori mai mare, iar ASC a fost de 3,7 ori mai mare la pacienții cu hepatopatie moderată. Farmacocinetica duloxetinei și a metaboliților ei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

Femei care alăptează: distribuția duloxetinei a fost studiată la 6 femei care alăptau, la cel puțin 12 săptămâni postpartum. Duloxetina se elimină în laptele matern, iar concentrația la starea de echilibru în laptele matern este în jur de o pătrime din cea plasmatică. La administrarea a 40 mg de două ori pe zi, cantitatea de duloxetină în laptele matern este de aproximativ 7 μg/zi. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Într-o baterie standard de teste duloxetina nu a fost genotoxică și nu a fost carcinogenă la șobolan. În studiul de carcinogenitate la șobolan s-au constatat celule multinucleate în ficat, în absența altor modificări histopatologice. Mecanismul de fond și relevanța clinică sunt necunoscute. Femelele de șoarece cărora li s-a administrat duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg și zi), dar s-a considerat că acestea sunt secundare inducției enzimelor microzomale hepatice. Relevanța la om a acestor date de la șoareci este necunoscută. Femelele de șobolan cărora li s-a administrat duloxetină înainte și în cursul împerecherii și a perioadei inițiale a sarcinii au prezentat reduceri ale consumului de alimente și greutatea materne, tulburări ale ciclului menstrual, indici reduși ai nașterilor de pui vii și ai supraviețuirii urmașilor și întârzierea creșterii urmașilor, la valori de expunere sistemică estimate a fi cel mult expunerea clinică maximă (ASC). Într-un studiu de embriotoxicitate la iepure, s-a observat o incidență mai mare a malformațiilor cardiovasculare și ale scheletului la valori de expunere sistemică sub expunerea clinică maximă (ASC). Nu s-au observat malformații într-un alt studiu, care a testat o doză mai mare a unei sări diferite a duloxetinei. În studiile toxicității prenatale/postnatale la șobolan, duloxetina a indus efecte adverse comportamentale la urmași la expuneri sub expunerea clinică maximă (ASC).

Studiile efectuate la șobolanii tineri dezvăluie efecte tranzitorii asupra comportamentului, precum și a scăderii semnificative a greutateii corporale și a consumului de produse alimentare; inducerea enzimelor hepatice, și vacuolizarea hepatocelulară la 45 mg / kg / zi. Profilul de toxicitate generală al duloxetinei la șobolanii tineri a fost similar cu cel de la șobolanii adulți. Valoarea fără efecte adverse a fost determinată a fi de 20 mg / kg / zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu pelete:

Sfere de zahăr:

zahăr (sucroză)

amidon de porumb

Înveliș pelete:

Hipromeloză. 2910 5mPa·s

Crospovidonă tip A

Zahăr (sucroză)

Acetat succinat de hipromeloză

Trietil citrat

Talc

Macrogol 8000

Dioxid de titan (E171)

Capsulă:

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Albastru brevetat V (E 131)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere din PA-Al-PVC/Al: 2 ani

Blistere transparente din PVC-PE-PVDC/Al: 1 an

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere transparente din PVC-PE-PVDC/Al sau blistere din PA-Al-PVC/Al.

Mărimi de ambalaj: 7, 28, 30, 56, 84, 98, 100, 140, 196 și 500 capsule gastrorezistente.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str.,
Limassol 3011,
Cipru

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13504/2020/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2016
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2023