

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ONELAR 60 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține duloxetină 60 mg (sub formă de clorhidrat de duloxetină).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține zahăr 153 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

Capsule gastrorezistente, de mărime "0", de lungime ~ 21,7 mm, cu corp de culoare gri deschis și cap de culoare roz, care conține pelete de culoare aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tulburării depresive majore.

Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică.

Tratamentul tulburării de anxietate generalizată.

Onelar este indicat la adulți.

Pentru informații suplimentare vezi pct. 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tulburarea depresivă majoră

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi. Cu toate acestea, nu există dovezi clinice care să sugereze că pacienții care nu răspund la doza inițială recomandată pot beneficia de creșteri ale dozei.

Răspunsul terapeutic se constată de obicei după 2-4 săptămâni de tratament.

După consolidarea răspunsului antidepresiv, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni, pentru a se evita recăderile. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu duloxetină și care au un istoric de episoade depresive majore repetate, poate fi luat în considerare un tratament de lungă durată cu doze de 60 până la 120 mg pe zi.

Tulburarea de anxietate generalizată

Doza de inițiere recomandată la majoritatea pacienților cu tulburare de anxietate generalizată este de 30 mg administrată o dată pe zi cu sau fără alimente. La pacienții cu un răspuns insuficient, doza trebuie crescută la 60 mg, aceasta fiind doza uzuală de menținere la majoritatea pacienților.

La pacienții la care tulburarea de anxietate coexistă cu o tulburare depresivă majoră, trebuie utilizată o doză inițială de 60 mg o dată pe zi (a se vedea de asemenea recomandările de doze de mai sus).

În studii clinice, doze de până la 120 mg pe zi au demonstrat eficacitate și au fost evaluate din punct de vedere al siguranței. În cazul pacienților cu răspuns insuficient la 60 mg, poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la 90 mg sau 120 mg. Creșterea dozei trebuie făcută în funcție de răspunsul clinic și tolerabilitate.

După consolidarea răspunsului, se recomandă continuarea tratamentului timp de câteva luni pentru a se evita recăderile.

Durerea din neuropatia diabetică periferică

Doza inițială și doza de întreținere recomandată este 60 mg o dată pe zi, cu sau fără alimente. În studiile clinice au fost evaluate din punctul de vedere al siguranței doze mai mari de 60 mg o dată pe zi, până la doza maximă de 120 mg pe zi, administrată în prize divizate egale. Concentrația plasmatică a duloxetinei manifestă variabilitate inter-individuală mare (vezi pct. 5.2). În consecință, unii pacienți care răspund insuficient la 60 mg pot să beneficieze de o doză mai mare.

Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 2 luni. În cazul pacienților cu un răspuns la tratament inițial inadecvat, răspunsul suplimentar după acest interval de timp este puțin probabil.

Beneficiul terapeutic trebuie reevaluat regulat (cel puțin la fiecare trei luni) (vezi pct. 5.1).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții vârstnici numai pe baza vârstei. Cu toate acestea, ca în cazul oricărui medicament, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici, în special în cazul dozei de Onelar 120 mg pe zi utilizată pentru tulburarea depresivă majoră sau tulburare de anxietate generalizată, pentru care datele sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Onelar nu trebuie utilizat la pacienții cu boli hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei 30 până la 80 ml/min). Onelar nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă

(clearance al creatininei <30 ml/min, vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Duloxetina nu trebuie utilizată pentru tratamentul depresiei majore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza problemelor de siguranță și eficacitate (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1).

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul tulburării de anxietate generalizată la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani. Datele disponibile sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Siguranța și eficacitatea duloxetinei pentru tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică sau de tulburare de anxietate generalizată nu au fost studiate. Nu sunt disponibile date.

Întreruperea tratamentului

Trebuie evitată întreruperea bruscă a tratamentului. 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 (MAO) (vezi pct. 4.5).

Boli hepatice care determină insuficiență 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.

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 ce îi pot afecta metabolismul (vezi pct. 4.5). În cazul pacienților ce 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 plasmatiche 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.

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 din 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.

Suicid

Tulburarea depresivă majoră și tulburarea de anxietate generalizată

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, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape până la apariția acestei ameliorări. Experiența clinică generală arată că riscul de suicid poate să crească în stadiile inițiale ale recuperării.

Alte afecțiuni psihice pentru care se prescrie Onelar pot fi de asemenea asociate cu un risc crescut al evenimentelor asociate suicidului. Suplimentar, aceste afecțiuni pot coexista cu tulburarea depresivă

majoră. Atunci când sunt tratați pacienți cu alte afecțiuni psihice trebuie avute în vedere aceleași precauții ca în cazul pacienților cu tulburare depresivă majoră.

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

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri de ideație suicidară și comportament suicidar (vezi pct. 4.8).

Tratamentul medicamentos trebuie însoțit de supravegherea îndeaproape a pacienților, mai ales a celor cu risc ridicat, în special în fazele inițiale ale tratamentului și după modificarea dozei. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați în legătură cu necesitatea de a urmări orice modificare a stării clinice, ideația/comportamentul suicidar și orice modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat ajutor medical dacă sunt prezente astfel de simptome.

Durerea din neuropatia diabetică periferică

Similar altor medicamente cu acțiune farmacologică similară (antidepresive), în cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au semnalat cazuri izolate de ideație și comportament suicidar. Cu privire la factorii de risc suicidar în depresie, vezi mai sus. Medicii trebuie să încurajeze pacienții să raporteze în orice moment orice gânduri sau sentimente supărătoare.

Copii și adolescenți

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 gânduri suicidare) și ostilitate (predominant agresivitate, comportament opozițional și mânie). Dacă, pe baza necesității clinice, se ia totuși decizia de a iniția tratamentul, pacientul trebuie monitorizat atent pentru a se observa apariția simptomelor suicidare (vezi pct. 5.1). Adicional, lipsesc datele de siguranță pe termen lung la copii și adolescenți cu privire la creșterea, maturizarea și dezvoltarea cognitivă și comportamentală (vezi pct. 4.8).

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 hemoragipare cunoscute.

Hiponatremie

La administrarea duloxetinei, 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 dezechilibru volemic. Este necesară prudență la pacienții cu risc crescut de hiponatremie, cum sunt pacienții vârstnici, cirofici sau deshidratați sau la pacienții tratați cu diuretice.

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, evenimentele adverse constatate la întreruperea bruscă a tratamentului au apărut la aproximativ 45% dintre pacienții tratați cu Onelar și 23% dintre cei tratați cu placebo. Riscul apariției simptomelor de întrerupere constat 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).

Vârstnici

Datele asupra utilizării dozei de duloxetină 120 mg la pacienții vârstnici cu tulburări depresive majore sau tulburare de anxietate generalizată sunt limitate. În consecință, este necesară prudență atunci când se tratează pacienți vârstnici cu doza maximă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Acatizie/neliniște 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 pacienții 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.

Medicamente care conțin duloxetină

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

Hepatită/creșterea concentrației plasmatică a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice (>10 ori limita superioară a normalului), hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Cele mai multe cazuri au apărut în primele luni de tratament. Leziunile hepatice au fost predominant hepatocelulare. Duloxetina trebuie utilizată cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente care determină afectare hepatică.

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.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practice “nu

conține sodiu”.

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 ar trebui administrată în asociere cu un inhibitor puternic al izoenzimei CYP1A2 ca fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Medicația SNC: Riscul utilizării duloxetinei 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 concomitent cu alte medicamente sau substanțe cu acțiune centrală, incluzând alcoolul etilic și medicamentele sedative (de exemplu, benzodiazepine, morfinomimetice, antipsihotice, fenobarbital, antihistaminice sedative).

Medicamente serotoninergice: În cazuri rare, la pacienții care au utilizat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă Onelar se utilizează concomitent cu medicamente serotoninergice, 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 administrarea concomitentă 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. Administrarea concomitentă a 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-hidroxit și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea Onelar concomitent 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 duloxetinei 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 serotonergice, 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 tratați cu Onelar au fost greață, cefalee, xerostomie, somnolență și amețeli. Cu toate acestea, majoritatea reacțiilor adverse frecvente au fost ușoare până la moderate, au apărut de obicei precoce în cursul tratamentului și cele mai multe au tins să se remită chiar dacă tratamentul a continuat.

b. Rezumatul reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate atât cele provenite din raportări spontane, cât și cele din cursul studiilor clinice placebo-controlate (însușind 9454 de pacienți în total, dintre care 5703 tratați cu duloxetină și 3751 cu placebo) efectuate în depresie, tulburarea de anxietate generalizată și neuropatie diabetică periferică algică.

Tabelul 1: Reacții adverse

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ p $< 1/10$), 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>				
			Reacție anafilactică, Tulburare de hiper-sensibilitate	

<i>Tulburări endocrine</i>				
			Hipotiroidie	
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>				
	Scăderea apetitului alimentar	Hiperglicemie (raportată în special la pacienții diabetici)	Deshidratare, Hiponatremie, SIADH ⁶	
<i>Tulburări psihice</i>				
	Insomnie, Agitație, Scăderea libidoului, Anxietate, Tulburări ale orgasmului, Vise neobișnuite	Ideație suicidară ^{5,7} , Tulburare a somnului, Bruxism, Dezorientare, Apatie	Comportament suicidar ^{5,7} , Manie, Halucinații, Agresivitate și furie ⁴	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee, Somnolență	Amețeli, Letargie, Tremor, Parestezie	Mioclonii, Acatizie ⁷ , Nervozitate, Tulburări ale atenției, Disgeuzie, Diskinezie, Sindromul picioarelor neliniștite, Somn neodihnitor	Sindrom serotoninergic ⁶ , Convulsii ¹ , Neliniște psihomotorie ⁶ , Simptome extrapiramidale ⁶	
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere neclară	Midriază, Afectare a vederii	Glaucom	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
	Tinitus ¹	Vertij, Otalgie		
<i>Tulburări cardiace</i>				
	Palpitații	Tahicardie, Aritmie supraventriculară, în special fibrilație atrială		
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Creștere a tensiunii arteriale ^{3,3} , Congestie facială	Sincopă ² , Hipertensiune arterială ^{3,7} , Hipotensiune arterială ortostatică ² , Răcire a extremităților	Criză hipertensivă ^{3,6}	

<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, Flatulență	Hemoragie gastrointestinală ⁷ , Gastroenterită, Erucții, Gastrită, Disfagie	Stomatită, Hematochezie, Halitoză, Colită microscopică ⁹	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				
		Hepatită ³ , Creșterea 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, Eruții cutanate tranzitorii	Transpirații nocturne, Urticarie, Dermatită de contact, Transpirații reci, Reacții de fotosensibilitate, Tendință crescută de echimoze	Sindrom Stevens- Johnson ⁶ , Angioedem ⁶	Vasculită cutanată
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
	Dureri musculo- scheletice, Spasme musculare	Tensiune musculară, Spasme musculare	Trismus	
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
	Disurie, Polakiurie	Retenție urinară, Dificultate la urinare, Nicturie, Poliurie, Reducere a fluxului urinar	Miros anormal al urinii	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				

	Disfuncție erectilă, Tulburare de ejaculare, Ejaculare întârziată	Hemoragii în sfera ginecologică, Tulburări menstruale, Disfuncție sexuală, Durere a testiculelor	Simptome specifice menopauzei, Galactoree, Hiperprolactinemie, Hemoragii postpartum ⁶	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
	Căderi ⁸ , Fatigabilitate	Durere toracică ⁷ , Indispoziție, Senație de rece, Sete, Frison, Stare generală de rău, Senație de cald, Tulburări de mers		
<i>Investigații diagnostice</i>				
	Scădere în greutate	Creștere în greutate, Creșterea concentrației plasmatică a creatinin fosfokinazei, Creșterea concentrației plasmatică a potasiului	Creșterea colesterolemiei	

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

² Cazurile de hipotensiune arterială ortostatică și sincopă au fost raportate în special la inițierea tratamentului.

³ Vezi pct. 4.4.

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

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

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

⁷ Fără diferență semnificativă statistic față de placebo.

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

⁹ Frecvența estimată pe baza datelor din toate studiile clinice.

¹⁰ Frecvența estimată pe baza studiilor clinice controlate cu placebo

c. Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperea 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 șocurilor 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 descreșterea graduală a dozelor (vezi pct. 4.2 și 4.4).

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. HbA1c 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 HbA1c atât în grupul cu duloxetină cât și în cel cu asistență de rutină, dar creșterea medie a fost cu 0,3% mai mare în grupul tratat cu duloxetină. A existat, de asemenea, o mică creștere a glicemiei în condiții de repaus alimentar și a colesterolului total la pacienții tratați cu duloxetină, în timp ce la grupul cu asistență de rutină analizele de laborator respective au evidențiat o ușoară reducere a valorilor.

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.

d. Copii și adolescenți

Un total de 509 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 7 și -17 ani, cu tulburare depresivă majoră și 241 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani cu tulburare anxioasă generalizată au fost tratați cu duloxetina în cadrul studiilor clinice. În general, profilul reacțiilor adverse a duloxetinei la copii și adolescenți a fost similar cu cel observat la adulți.

Un total de 467 de copii și adolescenți inițial randomizați la duloxetină în studiile clinice, a cunoscut o scădere medie în greutate de 0,1 kg în 10 săptămâni comparativ cu o scădere în greutate de 0,9 kg la 353 pacienți la care s-a administrat placebo. Ulterior, pe o perioadă de prelungire de patru până la șase luni, acești pacienți în medie au tins spre recuperare la percentil de greutatea inițială pe baza datelor referitoare la populația de vârstă și de sex potrivite.

În studiile de până la 9 luni, cu administrare de duloxetină la copii și adolescenți, a fost observată o scădere globală medie de 1%, în percentila înălțimii (scădere de 2% la copii (7 și 11 ani) și creșterea de 0,3% la adolescenți (12 și 17 ani)), (vezi pct. 4.4).

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 convulsive, 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 câteva modele preclinice ale durerii neuropate și inflamatorii, duloxetina normalizează pragurile algice și atenuează comportamentul algic într-un model experimental de durere persistentă. Se consideră că acțiunea de inhibare a durerii a duloxetinei este rezultatul potențării căilor descendente de inhibare a durerii din sistemul nervos central.

Eficacitate clinică și date de siguranță

Tulburarea depresivă majoră:

Duloxetina a fost studiată într-un program clinic care a implicat 3158 de pacienți (1285 pacienți-ani de expunere), care au îndeplinit criteriile DSM-IV de depresie majoră. Eficacitatea duloxetinei în doza recomandată de 60 mg o dată pe zi a fost demonstrată în trei din trei studii de scurtă durată, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă la pacienți adulți tratați în ambulator cu tulburare depresivă majoră. Global, eficacitatea duloxetinei a fost demonstrată la doze zilnice cuprinse între 60 și 120 mg într-un total de cinci din șapte studii de scurtă durată, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulții tratați în ambulator, cu tulburare depresivă majoră.

Duloxetina s-a dovedit a fi superioară statistic față de placebo în privința ameliorării scorului total (incluzând atât simptomele emoționale, cât și somatice ale depresiei) la Scala Hamilton pentru depresie în 17 puncte (HAM-D). Ratele de răspuns și de remisiune au fost și ele semnificativ statistic mai mari cu Onelar în comparație cu placebo. Numai o mică proporție a pacienților incluși în studiile clinice pivot au avut depresie severă (scor inițial HAM-D>25).

Într-un studiu pentru prevenirea recăderilor, pacienții care au răspuns la tratamentul de scurtă durată, deschis, de 12 săptămâni cu duloxetină 60 mg o dată pe zi au fost randomizați la duloxetină 60 mg o dată pe zi sau către placebo pentru încă 6 luni. Doza de duloxetină 60 mg o dată pe zi a manifestat superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo ($p=0,004$) în ceea ce privește criteriul de evaluare primar, prevenirea recăderii depresive, evaluat prin timpul până la recădere. Incidența recăderilor în cursul perioadei de 6 luni de urmărire dublu-orb a fost de 17% și 29% pentru duloxetină și, respectiv, placebo.

De-a lungul perioadei de tratament dublu-orb, controlat placebo, de 52 de săptămâni, pacienții cu tulburare depresivă majoră (TDM) recurentă care au fost tratați cu duloxetină au înregistrat un timp semnificativ mai lung ($p < 0,001$) până la apariția unui nou episod depresiv față de pacienții randomizați cu placebo. Toți pacienții au răspuns anterior la duloxetină în decursul fazei deschise (28 până la 34 de săptămâni) de tratament cu duloxetină în doze de 60 mg până la 120 mg pe zi. De-a lungul celor 52 de săptămâni de tratament dublu orb, controlat placebo, 14,4% dintre pacienții tratați cu duloxetină și 33,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au înregistrat reapariția simptomelor depresive ($p < 0,001$).

Efectul duloxetinei 60 mg o dată pe zi la pacienții depresivi vârstnici (≥ 65 ani) a fost examinat specific într-un studiu care a constatat o diferență semnificativă statistic a reducerii scorului la HAMD17 la pacienții tratați cu duloxetină în comparație cu placebo. Tolerabilitatea dozei de duloxetină 60 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea constatată la adulții mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, în consecință, se recomandă prudență în tratamentul acestei grupe de pacienți.

Tulburarea de anxietate generalizată:

Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo în cinci din cinci studii clinice, incluzând patru studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate placebo de evaluare în faza acută și un studiu de prevenire a recăderilor la pacienți adulți cu tulburare de anxietate generalizată.

Duloxetina a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo în privința ameliorării scorului total pe scala de anxietate Hamilton (HAM-A), precum și pe scala de dizabilitate Sheehan (SDS) de evaluare a scorului global al afectării. Răspunsul și ratele de remisiune au fost de asemenea mai mari cu duloxetină față de placebo. Din punctul de vedere al ameliorărilor scorului total pe scala HAM-A, duloxetina a demonstrat rate de eficacitate comparabile cu venlafaxina.

Într-un studiu de prevenție a recăderilor, pacienții în faza acută care au răspuns la tratamentul deschis, de 6 luni cu duloxetină, au fost randomizați pentru încă 6 luni fie pe tratament cu duloxetină, fie cu placebo. Duloxetina 60 mg până la 120 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic față de placebo ($p < 0,001$) asupra prevenirii recăderilor, măsurată ca timpul până la recădere. Incidența recăderilor în timpul perioadei de urmărire de 6 luni din faza dublu-orb a fost de 14% pentru duloxetină și de 42% pentru placebo.

Eficacitatea duloxetinei 30-120 mg (administrare flexibilă), o dată pe zi la pacienții vârstnici (> 65 ani) cu tulburare de anxietate generalizată a fost evaluată într-un studiu care a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic în HAM - un scor total de pacienți tratați cu duloxetină în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Eficacitatea și siguranța duloxetinei 30-120 mg o dată pe zi la pacienții vârstnici cu tulburare de anxietate generalizată au fost similare cu cele observate în studiile cu pacienți adulți mai tineri. Cu toate acestea, datele cu privire la pacienții vârstnici expuși la doza maximă (120 mg pe zi) sunt limitate și, prin urmare, se recomandă prudență atunci când se utilizează această doză la vârstnici.

Durerea din neuropatia diabetică periferică:

Eficacitatea duloxetinei în tratamentul durerii din neuropatia diabetică a fost stabilită în două studii randomizate, cu durata de 12 săptămâni, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulți (22-88 de ani) ce prezentau durere neuropată diabetică de cel puțin 6 luni. Pacienții care îndeplineau criteriile de diagnostic de tulburare depresivă majoră au fost excluși din aceste studii. Criteriul de evaluare primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 de ore, înregistrată de către pacienți în jurnal zilnic, pe o scală Likert de 11 puncte.

În ambele studii, duloxetina 60 mg o dată pe zi și 60 mg de două ori pe zi a redus semnificativ durerea în comparație cu placebo. La unii pacienți, efectul a devenit vizibil în prima săptămână de tratament. Diferența ameliorării medii dintre cele două brațe terapeutice active nu a fost semnificativă. La aproximativ 65% dintre pacienții tratați cu duloxetină comparativ cu 40% dintre cei la care s-a administrat placebo, s-a consemnat reducerea cu cel puțin 30% a raportărilor referitoare la durere. Cifrele corespunzătoare pentru reducerea cu cel puțin 50% a durerii au fost 50% și, respectiv, 26%. Ratele răspunsului clinic (ameliorarea durerii cu 50% sau mai mult) au fost analizate în funcție de apariția somnolenței în cursul tratamentului. La pacienții care nu au prezentat somnolență, răspunsul clinic s-a manifestat la 47% dintre cei care au utilizat duloxetină și la 27% dintre cei la care s-a administrat placebo. La pacienții care au prezentat somnolență, ratele răspunsului clinic au fost 60% cu duloxetină și 30% cu placebo. Este puțin probabil ca pacienții care nu au manifestat reducerea cu 30% a durerii în decurs de 60 zile de tratament să atingă această valoare prin tratament mai îndelungat.

Într-un studiu deschis, de lungă durată, necontrolat, reducerea durerii la pacienții care au răspuns la tratamentul acut de 8 săptămâni cu duloxetină 60 mg o dată pe zi a fost menținută pentru o perioadă de timp suplimentară de 6 luni, conform măsurătorii parametrului durere medie pe 24 de ore pe scala Brief Pain Inventory (BPI).

Copii și adolescenți

Duloxetina nu a fost studiată la pacienți cu vârsta sub 7 ani.

Două studii clinice randomizate, dublu-orb, paralele, au fost efectuate la 800 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani, cu tulburare depresivă majoră (vezi pct. 4.2). Aceste două studii au inclus o fază acută, controlată, de 10 săptămâni, cu administrare de placebo și substanță activă (fluoxetină), urmată de o perioadă de extensie de șase luni cu administrare controlată de tratament activ. Nici duloxetina (30-120 mg), nici brațul activ de control (20-40 mg fluoxetina), nu s-au separat statistic de placebo, la trecerea de la valoarea inițială la criterial de evaluare final pe baza scorului total conform Children's Depression Rating Scale – revizuită (CDR-R). Întreruperea tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost mai mare la pacienții tratați cu duloxetină în comparație cu cei tratați cu fluoxetină, în principal din cauza senzațiilor de greață. În timpul perioadei de 10 săptămâni de tratament acut, au fost raportate comportament suicidar (duloxetină 0/333 [0%], fluoxetină 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). De-a lungul perioadei de 36 de săptămâni de desfășurare a studiului, 6 din 333 de pacienți inițial randomizați la duloxetină și 3 din 225 de pacienți inițial randomizați la fluoxetină au experimentat comportament suicidar (incidență ajustată în funcție de expunere de 0,039 de evenimente pe an pe pacient pentru duloxetină și 0,026 pentru fluoxetină). În plus, un pacient care a trecut de la placebo la duloxetină a avut un comportament suicidar în timpul administrării duloxetinei.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a fost efectuat la 272 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani cu tulburare de anxietate generalizată. Studiul a inclus 10 săptămâni de fază acută controlată cu placebo, urmată de o perioadă de extensie de 18 săptămâni. În acest studiu a fost utilizat o schemă de tratament flexibilă, pentru a permite o creștere lentă a dozei de la 30 mg o dată pe zi la doze mai mari (maxim 120 mg o dată pe zi). Tratamentul cu duloxetină a arătat o mai mare ameliorare, semnificativă statistic, a simptomelor GAD, măsurată prin scor de severitate PARS pentru GAD (diferența medie între duloxetină și placebo de 2,7 puncte [ÎÎ 95% 1.3 - 4.0]), după 10 săptămâni de tratament. Menținerea efectului nu a fost evaluată. În timpul fazei acute de 10 săptămâni de tratament nu a fost nicio diferență, semnificativă statistic, între grupul cu administrare de duloxetină și grupul placebo cu privire la rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse. Doi pacienți care au trecut de la placebo la administrare de duloxetina după faza acută au

prezentat comportament suicidar în timp ce luau duloxetină în timpul fazei de extensie. Nu a fost stabilită o concluzie asupra raportului beneficiu / risc global în această grupă de vârstă (vezi de asemenea pct. 4.2 și 4.8).

Un singur studiu a fost efectuat la copii și adolescenți cu sindrom de fibromialgie primară juvenilă (JPFS), în care grupul tratat cu duloxetină nu a fost separat statistic de grupul placebo în ceea ce privește criteriul de evaluare primar al eficacității. Prin urmare, nu există dovezi de eficacitate la această populație de pacienți copii și adolescenți. Studiul randomizat, dublu-orb, controlat placebo, paralel, cu duloxetină, a fost efectuat la 184 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani (vârsta medie de 15,53 ani) cu JPFS. Studiul a inclus o perioadă de 13 săptămâni dublu-orb în care pacienții au fost randomizați la duloxetină 30 mg / 60 mg sau placebo zilnic. Duloxetina nu a demonstrat eficacitate în reducerea durerii măsurată prin măsura obiectivului primar al scorului mediu al durerii pe Inventarul Scurt al Durerii la endpoint (Brief Pain Inventory (BPI)): scăderea scorului durerii evaluat inițial pe scala BPI, calculată prin metoda celor mai mici pătrate (LS), la 13 săptămâni, a fost de -0,97 în grupul placebo, comparativ cu -1,62 în grupul cu 30/60 mg duloxetină ($p = 0,052$). Rezultatele de siguranță din acest studiu au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al duloxetinei.

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 episodului depresiv major, durerii neuropate diabetice și tulburării de anxietate generalizată (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea duloxetinei 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 C_{max} 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 reduc secundar gradul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nicio semnificație clinică.

Distribuție

Duloxetina se leagă de proteinele plasmatiche 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 plasmatiche 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.

Vârsta: Au fost identificate diferențe farmacocinetice între femeile mai tinere și cele mai vârstnice (≥ 65 ani) (ASC crește cu aproximativ 25% și timpul de înjumătățire plasmatică 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 plasmatică 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 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Lactația nu a influențat farmacocinetica duloxetinei.

Copii și adolescenți:

Farmacocinetica duloxetinei la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră în urma administrării orale de 20 până la 120 mg o dată pe zi, a fost caracterizată prin analiza modelului populațional pe baza datelor din 3 studii. Modelul - concentrațiile plasmatice previzibile ale duloxetinei la starea de echilibru la pacienții copii și adolescenți au fost în mare parte în domeniul de concentrații observate la pacienții adulți.

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 (45 mg/kg și zi) înaintea 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 valorile expunere sistemică estimate afi 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 greutății 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

Laurilsulfat de sodiu

Eritrozină (E127)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid negru de fer (E172)

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: 2 ani

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

13507/2020/01-20

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