

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dulsevia 30 mg capsule gastrorezistente

Dulsevia 60 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține duloxetină 30 mg (sub formă de clorhidrat de duloxetină).

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

Excipient cu efect cunoscut: zahăr

Fiecare capsulă gastrorezistentă 30 mg conține până la 43 mg zahăr.

Fiecare capsulă gastrorezistentă 60 mg conține până la 87 mg zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

[30 mg:] Capsulă gelatinoasă de tip 3 (lungime medie 15,9 mm), care conține pelete de culoare albă până la aproape albă. Corpul capsulei este de culoare albă și capacul capsulei de culoare albastru închis. Corpul capsulei este imprimat cu cifra 30, de culoare neagră.

[60 mg:] Capsulă gelatinoasă de tip 1 (lungime medie 19,4 mm), care conține pelete de culoare albă până la aproape albă. Corpul capsulei este de culoare galben-verzui și capacul capsulei de culoare albastru închis. Corpul capsulei este imprimat cu cifra 60, de culoare neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul tulburării depresive majore.

Tratamentul durerii din neuropatia diabetică periferică.

Tratamentul tulburării de anxietate generalizată.

Dulsevia 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 ar putea să beneficieze 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 duloxetine 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 și de menținere de 60 mg o dată pe zi (a se vedea de asemenea recomandările de dozare 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 dozajului la pacienții vârstnici numai pe baza vârstei. Totuși, ca în cazul oricărui medicament, este necesară prudență atunci când se tratează vârstnici, în special în cazul dozei de 120 mg Dulsevia pe zi pentru tulburarea depresivă majoră sau tulburare de anxietate generalizată, pentru care datele sunt limitate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Dulsevia 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). Dulsevia nu trebuie utilizat la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min, vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Duloxetine 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. La întreruperea definitivă a tratamentului cu Dulsevia, 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

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

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

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

Afecțiuni hepatice care determină insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Dulsevia nu trebuie utilizat în asociere cu fluvoxamina, ciprofloxacina sau enoxacina (inhibitori potenți ai CYP1A2), dat fiind că această asociere duce la concentrații plasmatice ridicate ale duloxetinei (vezi pct. 4.5).

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

Inițierea tratamentului cu Dulsevia 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 de utilizare

Manie și convulsii

Dulsevia trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de manie sau diagnostic de tulburare bipolară, și/sau convulsii.

Midriază

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

Tensiune arterială și frecvență cardiacă

La unii pacienți, duloxetine 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 ar putea 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).

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă supuși hemodializei (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.

Sindrom serotoninergic

Similar 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, INRS antidepressive triciclice sau triptani), cu medicamente care afectează metabolizarea serotoninei, cum ar fi IMAO, cu antipsihotice sau alți antagoniști ai dopaminei sau cu buprenorfină, care pot afecta sistemele de neurotransmisie serotoninergică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

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

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).

Sunătoare

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

Suicid

Tulburare depresivă majoră și tulburare 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 Dulsevia 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 ideeație suicidară înainte de începerea tratamentului prezintă un risc mai mare de ideeație 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 psihiatrice a arătat un risc crescut de comportament suicidar în cazul pacienților sub 25 ani tratați cu antidepresive față de placebo.

În cursul tratamentului cu duloxetină sau curând după întreruperea tratamentului, s-au raportat cazuri de ideeație 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 alterare a stării clinice, ideeația/comportamentul suicidar și orice modificări neobișnuite ale comportamentului și să solicite imediat ajutor medical dacă sunt prezente astfel de simptome.

Durere 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 ideeație 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.

Utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani

Duloxetina 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). Adițional, 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 ar fi 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 iau anticoagulante și/sau medicamente cunoscute pentru faptul că afectează funcția trombocitelor (de exemplu AINS sau acid acetilsalicilic) și la pacienții cu tendințe hemoragice cunoscute.

Hiponatremie

La administrarea duloxetinei a fost raportată hiponatremie, incluzând cazuri în care concentrația de sodiu seric a scăzut sub 110 mmol/l. Hiponatremia se poate datora 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 ar fi 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 duloxetină și 23% dintre cei care au luat placebo.

Riscul apariției simptomelor de întrerupere constatată cu ISRS și IRSN poate 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 duloxetinei 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 dozajul maxim (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.

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/creștere a concentrației plasmatice a enzimelor hepatice

În timpul tratamentului cu duloxetină s-au raportat cazuri de afectare hepatică, incluzând creșterea severă a concentrației plasmatice 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.

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 ciuda întreruperii administrării ISRS/IRSN.

Zahăr

Dulcevia conține sucroză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni

Inhibitorii monoaminoxidazei (IMAO): Datorită riscului de sindrom serotoninergic, duloxetina nu trebuie utilizată în asociere 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 Dulsevia (vezi pct. 4.3).

Utilizarea Dulsevia 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 Dulsevia (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai 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 CYP1A2, a scăzut clearance-ul plasmatic aparent al duloxetinei cu aproximativ 77% și a crescut ASC_{0-t} de 6 ori. De aceea Dulsevia nu ar trebui administrată în asociere cu un inhibitor puternic al CYP1A2 cum este fluvoxamina (vezi pct. 4.3).

Medicația SNC: Riscul utilizării duloxetinei în asociere 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 Dulsevia se administrează în asociere 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 luat ISRS/IRSN concomitent cu medicamente serotoninergice, s-a raportat sindrom serotoninergic. Se recomandă prudență dacă Dulsevia se utilizează concomitent cu medicamente serotoninergice cum ar fi ISRS/IRSN, antidepresive triciclice cum ar fi clomipramina sau amitriptilina, IMAO precum moclobemida sau linezolid, sunătoarea (*Hypericum perforatum*), triptani, tramadolul, petidina și triptofanul (vezi pct. 4.4).

Efectul duloxetinei asupra altor medicamente

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

Medicamente metabolizate de CYP2D6: Duloxetina este un inhibitor moderat al CYP2D6. Când duloxetina a fost administrată în doză de 60 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de desipramină, un substrat 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-hidroxit și nu se recomandă ajustarea dozei. Se recomandă prudență la administrarea Dulsevia în asociere cu medicamente metabolizate predominant de CYP2D6 (risperidonă, antidepresive triciclice [ATC] ca de exemplu nortriptilină, amitriptilină și imipramină) în special dacă acestea au index terapeutic mic (cum ar fi flecainida, propafenona și metoprololul).

Anticoncepționalele orale și alte medicamente steroidiene: Rezultatele studiilor *in vitro* demonstrează că duloxetina nu induce activitatea catalitică a 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 datorită unui risc potențial crescut de sângerare atribuibil interacțiunii farmacodinamice. S-au raportat creșteri ale valorilor INR atunci

când duloxetina a fost administrată concomitent cu warfarină. Totuși, 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: Asocierea 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.

Inductorii CYP1A2: Analize farmacocinetice populaționale au arătat că fumătorii au concentrații plasmatiche cu aproape 50% mai mici în comparație cu nefumătorii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

În studiile la 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 paciente expuse la duloxetină în timpul primului trimestru de sarcină și un al doilea studiu efectuat în UE care a inclus 1500 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 apărea 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.

Dulcevia 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 Dulsevia 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 Dulsevia 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. Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu duloxetină au fost greață, cefalee, xerostomie, somnolență și amețelile. Totuși, 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. Tabel cu sumarul reacțiilor adverse

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate atât provenite din rapoarte spontane, cât și cele din cursul studiilor clinice placebo-controlate.

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> | | | | |
| | | | Reacție anafilactică, tulburare de hipersensibilitate | |
| <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 | 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, parestezii | Mioclonii, acatizie ⁷ , nervozitate, tulburări ale atenției, disgeuzie, diskinezie, sindromul picioarelor neliniștite, somm neodihnitator | Sindrom serotonin- ergic ⁶ , convulsii ¹ , neliniște psihomotorie ⁶ simptome extrapiramidale ⁶ | |
| <i>Tulburări oculare</i> | | | | |
| | Vedere neclară | Midriază, afectarea 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> | | | | |
| | Creșterea tensiunii arteriale ³ , congestie facială | Sincopă ² , hipertensiune arterială ^{3,7} , hipotensiune arterială ortostatică ² , | Criză hipertensivă ^{3,6} | |
| <i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i> | | | | |
| | Căscat | Constricție faringiană, epistaxis | Boală pulmonară interstițială ¹⁰ , pneumonie eozinofilică ⁶ | |
| <i>Tulburări gastro-intestinale</i> | | | | |
| Greață Xerostomie | Constipație, diaree, durere abdominală, vărsături, | Hemoragie gastro- intestinală ⁷ , gastroenterită, eructații, gastrită, | Stomatită, hematochezie, halitoză, colită microscopică ⁹ | |
| <i>Tulburări hepatobiliare</i> | | | | |
| | | Hepatită ³ , creșterea concentrației plasmaticice a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, fosfataza alcalină), | Insuficiență hepatică ⁶ , icter ⁶ | |
| <i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i> | | | | |
| | Hipersudorație, erupții cutanate | Transpirații nocturne, urticarie, dermatită de contact, transpirații reci, reacții de fotosensibilitate, tendință crescută la 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, fasciculații musculare | Trismus | |
| <i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i> | | | | |
| | Disurie, polakiurie | Retenție urinară, dificultate la urinare, nicturie, poliurie, reducerea fluxului urinar | Miros anormal al urinei | |
| <i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i> | | | | |
| | Disfuncție erectilă, tulburare de ejaculare, ejaculare întârziată | Hemoragii în sfera ginecologică, tulburări menstruale, disfuncție sexuală, durere testiculară | Simptome specifice menopauzei, galactoree, hiperprolactinemie, hemoragii postpartum ⁶ | |
| <i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i> | | | | |
| | Căderi ⁸ , oboseală | Durere toracică ⁷ , indispoziție, senzație de rece, sete, frison, stare generală de rău, senzație 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 | |

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

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

³Vezi pct. 4.4.

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

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 de ani).

⁹Frecvență estimată pe baza datelor din toate studiile clinice.

¹⁰Frecvență estimată pe baza studiilor 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 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 evenimente sunt ușoare până la moderate și auto-limitate, 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 tratați cu placebo. În faza de prelungire a acestor studii, care a durat până la 52 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 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7-17 ani, cu tulburare depresivă majoră și 241 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani cu tulburare anxioasă generalizată au fost tratați cu duloxetină 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 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 tratați cu placebo. Ulterior, pe o perioadă de prelungire de patru până la șase luni, acești pacienți în medie au tins spre recuperare la percentila 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 (7-11 ani) și creșterea de 0,3% la adolescenți (12-17 ani)), (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md.

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 ar fi cu ciproheptadină și/sau control al temperaturii). Trebuie asigurată cale respiratorie liberă. Se recomandă monitorizarea cardiacă și a semnelor vitale, împreună cu măsuri simptomatice și suportive corespunzătoare. 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: Antidepresive, alte antidepresive. Cod 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 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 pe termen scurt, 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 între 60 și 120 mg într-un total de cinci din șapte studii pe termen scurt, randomizate, dublu-orb, controlate placebo, cu doză fixă, la adulții tratați în ambulator, cu tulburare depresivă majoră.

Duloxetina a demonstrat superioritate statistică față de placebo măsurată prin ameliorarea scorului total (incluzând atât simptomele emoționale cât și somatice ale depresiei) pe Scala Hamilton pentru depresie în 17 puncte (HAM-D). Ratele de răspuns și de remisiune au fost și ele semnificativ statistic mai mari cu duloxetină 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 pe termen scurt, deschis, de 12 săptămâni cu duloxetină 60 mg o dată pe zi au fost randomizați către duloxetină 60 mg o dată pe zi sau către placebo pentru încă 6 luni. Duloxetina 60 mg o dată pe zi a demonstrat superioritate semnificativă statistic în comparație cu placebo ($p=0,004$) în ceea ce privește obiectivul 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 duloxetinei 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 așa cum s-a măsurat prin ameliorarea 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 prevenire 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 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. Obiectivul primar a fost media săptămânală a durerii medii pe 24 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 versus 40% dintre cei tratați cu 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 primit duloxetină și la 27% dintre cei tratați cu 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 acest nivel 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 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 7-17 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 fluoxetină), nu s-au separat statistic de placebo, la trecerea de la valoarea inițială la obiectivul 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 greutate. 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 prezentat comportament suicidar (incidență ajustată în funcție de expunere de 0,039 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 utilizată 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 TAG, măsurată prin scor de severitate PARS

(Pediatric Anxiety Rating Scale – Scala de Evaluare a Anxietății Pediatrică) pentru TAG (diferența medie între duloxetină și placebo de 2,7 puncte [ÎI 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 duloxetină 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 obiectivul primar de eficacitate. 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 (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.

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la impunerea obligativității de a depune rezultatele studiilor cu duloxetină la toate subseturile populației de copii și adolescenți în tratamentul episoadelor depresive majore, 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 statusului de metabolizator 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 secundar reduc nivelul absorbției (cu aproximativ 11%). Aceste modificări nu au nici o semnificație clinică.

Distribuție

Duloxetina se leagă de proteinele plasmatică 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 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 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), dializați, 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 metabolizilor ei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau severă.

Alăptare

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-concentrațiilor 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 șobolani. 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 care au primit duloxetină timp de 2 ani au avut incidență crescută a adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare numai la doză mare (144 mg/kg pe 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 pe 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 niveluri 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 niveluri 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 neurologic, precum și scădere semnificativă a greutății corporale și a consumului de produse alimentare, inducerea enzimelor hepatice, și vacuolizare hepatocelulară la 45 mg / kg / zi. Profilul de toxicitate generală al duloxetinei la șobolanii tineri a fost similar cu cel de la șobolanii adulți. Nivelul fără efecte adverse a fost determinat a fi de 20 mg / kg / zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Sfere de zahăr (zahăr, amidon de porumb)

Hipromeloză 6 cP

Zahăr

Ftalat de hipromeloză

Talc

Trietil citrat

Învelișul capsulei

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

Indigotină (E132)

Oxid galben de fer (E172) - numai în capsulele de 60 mg

Cerneală (shellac, oxid negru de fer (E172))

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

24 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (OPA-Al- PEID-PE – *Desicant-PEID) – Al-PE): cutie cu 30 capsule gastrorezistente.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice produs sau material rezidual neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

27492

27493

9. DATA AUTORIZĂRII

26.01.2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>