

Sp. zn. sukls265421/2022

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DOLYXAN 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky
DOLYXAN 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 30 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu).
Jedna tobolka obsahuje 60 mg duloxetinu (ve formě duloxetin-hydrochloridu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 30mg tobolka obsahuje 96,25 mg sacharózy.
Jedna 60mg tobolka obsahuje 192,49 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

30 mg: tvrdé želatinové tobolky s bílým neprůhledným tělem a modrým neprůhledným víčkem velikosti 3 ($15,80 \pm 0,40$ mm) potištěné „H“ na víčku a „191“ na těle, obsahující bílé až téměř bílé pelety.

60 mg: tvrdé želatinové tobolky se zeleným neprůhledným tělem a modrým neprůhledným víčkem velikosti 1 ($19,30 \pm 0,40$ mm) potištěné „H“ na víčku a „192“ na těle, obsahující bílé až téměř bílé pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Dolyxan je indikován k léčbě dospělých.
Další informace viz bod 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Depresivní porucha

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

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

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

Generalizované úzkostné poruchy

Doporučená zahajovací dávka u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je 30 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla. U pacientů bez dostatečné odpovědi má být dávka zvýšena na 60 mg, což je obvyklá udržovací dávka u většiny pacientů.

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

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

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

Diabetická periferní neuropatická bolest

Počáteční a doporučená udržovací dávka je 60 mg jednou denně s jídlem nebo bez jídla. V klinických studiích byly z hlediska bezpečnosti hodnoceny dávky vyšší než 60 mg jednou denně, až do maximální dávky 120 mg denně v rovnoměrně rozdělených dávkách. Plazmatické koncentrace duloxetinu vykazují velkou interindividuální variabilitu (viz bod 5.2). U pacientů, kteří dostatečně nereagují na léčbu dávkou 60 mg, může být prospěšné zvýšení dávky.

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Porucha funkce jater

Přípravek Dolyxan nesmí užívat pacienti s onemocněním jater, které způsobuje poruchu funkce jater (viz body 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

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

Pediatrická populace

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti a účinnosti se duloxetin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18

let k léčbě depresivní poruchy (viz body 4.4, 4.8 and 5.1).

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

Bezpečnost a účinnost duloxetinu při léčbě diabetické periferní neuropatické bolesti nebyla hodnocena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Ukončení léčby

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

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání přípravku Dolyxan a neselektivních, ireverzibilních inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Onemocnění jater způsobující poruchu funkce jater (viz bod 5.2).

Přípravek Dolyxan se nesmí užívat v kombinaci s fluvoxaminem, ciprofloxacinem nebo enoxacinem (tj. se silnými inhibitory CYP1A2), protože tato kombinace způsobuje zvýšení plazmatických koncentrací duloxetinu (viz bod 4.5).

Těžká porucha funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) (viz bod 4.4).

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Mánie a epileptické záchvaty

Přípravek Dolyxan je třeba s opatrností podávat pacientům s anamnézou mánie nebo diagnózou bipolární poruchy a/nebo epileptických záchvatů.

Mydriáza

V souvislosti s duloxetinem byla zaznamenána mydriáza. Proto je nutno dbát opatrnosti, má-li být duloxetin předepisován pacientům se zvýšeným nitroočním tlakem nebo s rizikem akutního glaukomu s úzkým úhlem.

Krevní tlak a srdeční frekvence

U některých pacientů bylo podávání duloxetinu spojeno se zvýšením krevního tlaku a klinicky významnou hypertenzí. Může to být způsobeno noradrenergním účinkem duloxetinu. Při podávání duloxetinu byly hlášeny případy hypertenzní krize, zvláště u pacientů s preexistující hypertenzí. U pacientů s hypertenzí a/nebo jiným kardiálním onemocněním se proto doporučuje monitorovat krevní tlak, obzvláště v průběhu

prvního měsíce léčby. U pacientů, u kterých by jejich zdravotní stav byl ohrožen zrychlenou srdeční frekvencí nebo zvýšeným krevním tlakem, má být duloxetin používán se zvýšenou opatrností. Zvýšená opatrnost je také zapotřebí, pokud je duloxetin užíván společně s léčivými přípravky, které mohou ovlivnit jeho metabolismus (viz bod 4.5). U pacientů, u kterých se při užívání duloxetinu projevilo setrvalé zvýšení krevního tlaku, má být zvážena redukce dávky nebo postupné vysazení duloxetinu (viz bod 4.8). U pacientů s nekontrolovanou hypertenzí léčba duloxetinem nesmí být zahájena (viz bod 4.3).

Porucha funkce ledvin

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

Serotoninový syndrom

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

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

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

Třezalka tečkovaná

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

Sebevražda

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

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

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

Během léčby duloxetinem nebo brzy po jejím ukončení byly zaznamenány případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.8).

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a nezvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

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

Použití u dětí a dospívajících do 18 let

Přípravek Dolyxan se nemá používat při léčbě dětí a dospívajících do 18 let. Sebevražedné chování (pokusy o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a nepřátelství (především agrese, opoziční chování a hněv) byly častěji pozorovány v klinických studiích u dětí a dospívajících léčených antidepresivy, v porovnání s dětmi léčenými placebem. Jestliže je přece jen na základě klinické potřeby rozhodnuto o léčbě, musí být pacient pečlivě monitorován s ohledem na výskyt příznaků sebevražedného chování (viz bod 5.1). Mimo to chybí údaje o bezpečnosti dlouhodobého podávání u dětí a dospívajících s ohledem na růst, dospívání a kognitivní a behaviorální vývoj (viz bod 4.8).

Krvácení

Při podávání selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu/noradrenalinu (SNRI) včetně duloxetinu, byly zaznamenány krvácivé projevy, jako je ekchymóza, purpura a gastrointestinální krvácení. Duloxetin může zvyšovat riziko poporodního krvácení (viz bod 4.6). Je třeba dbát opatrnosti u pacientů, kteří používají antikoagulanty a/nebo léky, o nichž je známo, že ovlivňují funkci trombocytů (např. NSAID nebo kyselinu acetylsalicylovou (ASA)), a také u pacientů náchylných ke krvácení.

Hyponatremie

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

Ukončení léčby

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

Starší pacienti

O použití duloxetinu v dávce 120 mg u starších pacientů s depresivní poruchou a generalizovanou

úzkostnou poruchou jsou omezené údaje. Proto je třeba při léčbě starších pacientů maximální denní dávkou dbát zvýšené opatrnosti (viz body 4.2 a 5.2).

Akatizie/psychomotorický neklid

Použití duloxetinu bylo spojeno s vývojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo stresujícím neklidem a potřebou se často pohybovat spojenou s neschopností zůstat klidně sedět či stát. Nejpravděpodobnější výskyt těchto účinků je v průběhu prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být další zvyšování dávky škodlivé.

Léčivé přípravky obsahující duloxetin

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

Hepatitida/zvýšení hladiny jaterních enzymů

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

Sexuální dysfunkce

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

Sacharóza

Enterosolventní tvrdé tobolky přípravku Dolyxan obsahují sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy, nebo sacharázo-izomaltázové deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Současné podání duloxetinu se selektivními reverzibilními IMAO, jako je moklobemid, se nedoporučuje (viz bod 4.4). Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní IMAO a pacientům léčeným přípravkem Dolyxan se nemá podávat (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP1A2: Vzhledem k tomu, že CYP1A2 je zapojen do metabolismu duloxetinu, současné podávání duloxetinu se silnými inhibitory CYP1A2 pravděpodobně povede ke zvýšení koncentrací duloxetinu. Fluvoxamin (100 mg jedenkrát denně), silný inhibitor CYP1A2, snížil zdánlivou plazmatickou clearance duloxetinu asi o 77 % a hodnotu AUC_{0-t} zvýšil 6násobně. Proto přípravek Dolyxan nesmí být podáván v kombinaci se silnými inhibitory CYP1A2, jako je fluvoxamin (viz bod 4.3).

Léčivé přípravky ovlivňující CNS: Riziko při podávání duloxetinu v kombinaci s ostatními léky působícími na CNS nebylo systematicky hodnoceno s výjimkou případů popsanych v tomto bodě. Opatrnost se

doporučuje při podávání přípravku Dolyxan v kombinaci s jinými centrálně působícími léky nebo látkami, včetně alkoholu a sedativních přípravků (např. benzodiazepiny, morfinomimetika, antipsychotika, fenobarbital, sedativní antihistaminika).

Serotonergní látky: Ve vzácných případech byl serotoninový syndrom zaznamenán u pacientů, kteří užívali SSRI/SNRI současně se serotonergními látkami. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek Dolyxan podáván současně se serotonergními látkami, jako jsou SSRI, SNRI, tricyklickými antidepresivy jako klomipramin nebo amitriptylin, IMAO jako moklobemid nebo linezolid, třezalkou tečkovanou (*Hypericum perforatum*), triptany, buprenorfinem, tramadolem nebo pethidinem a tryptofanem, protože se zvyšuje riziko potenciálně život ohrožujícího stavu, tzv. serotoninového syndromu (viz bod 4.4).

Účinek duloxetinu na jiné léčivé přípravky

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP1A2: Současné podávání duloxetinu (60 mg dvakrát denně) neovlivnilo významně farmakokinetiku teofylinu, substrátu CYP1A2.

Léčiva metabolizovaná prostřednictvím CYP2D6: Duloxetin je středně silný inhibitor CYP2D6. Jestliže byl duloxetin podáván v dávce 60 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou desipraminu, který je substrátem CYP2D6, hodnota AUC desipraminu vzrostla trojnásobně. Současné podávání duloxetinu (40 mg dvakrát denně) zvyšuje hodnotu rovnovážné (steady-state) AUC tolterodinu (2 mg dvakrát denně) o 71 %, ale neovlivňuje farmakokinetiku jeho aktivního 5-hydroxylovaného metabolitu; úprava dávky není nutná. Je třeba dbát opatrnosti, je-li přípravek Dolyxan podáván současně s léčivem, která jsou převážně metabolizována prostřednictvím CYP2D6 (risperidon, tricyklická antidepresiva jako jsou nortriptylin, amitriptylin a imipramin), zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. flekainid, propafenon a metoprolol).

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

Antikoagulancia a inhibitory agregace trombocytů: Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení, které je přisuzováno farmakodynamické interakci, má být duloxetin podáván společně s perorálními antikoagulanci nebo inhibitory agregace trombocytů se zvýšenou opatrností. Mimo to, při současném podávání duloxetinu pacientům léčeným warfarinem byly hlášeny zvýšené hodnoty INR. Současné podávání duloxetinu společně s warfarinem (za ustálených podmínek) zdravým dobrovolníkům v rámci farmakologické klinické studie však nemělo za následek klinicky významné změny INR oproti počátečním hodnotám nebo změny farmakokinetiky R- nebo S-warfarinu.

Účinky jiných léčivých přípravků na duloxetin

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Duloxetin neměl ve studiích na zvířatech žádný vliv na fertilitu samců a účinky u samic byly pozorovatelné až u dávek, které byly pro matku toxické.

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu při systémových expozičních hladinách (AUC)

duloxetinu nižších než maximální klinická expozice (viz bod 5.3).

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

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

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

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

Podobně jako u ostatních serotonergních léčivých přípravků se symptomy z vysazení mohou objevit u novorozence v případě, že jeho matka před porodem užívala duloxetin. Symptomy z vysazení pozorované u duloxetinu mohou zahrnovat hypotonii, třes, neklid, potíže s příjmem potravy, dechovou tíseň a epileptické křeče. Většina případů se vyskytla při narození nebo během několika dní po porodu.

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

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Užití přípravku Dolyxan může být spojeno se sedací a závratí. Pacienti mají být poučeni, aby se v případě, pokud se u nich vyskytnou sedace nebo závratě, vyvarovali potenciálně nebezpečných činností, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

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

b. Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Tabulka 1 znázorňuje nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a pozorované v placebem

kontrolovaných klinických studiích.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky

Odhad četnosti výskytu: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) a velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

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

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
<i>Infekce a infestace</i>				
		Laryngitida		
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
			Anafylaktická reakce Hypersenzitivita	
<i>Endokrinní poruchy</i>				
			Hypotyreóza	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>				
	Snížená chuť k jídlu	Hyperglykemie (hlášená zvláště u pacientů s diabetem)	Dehydratace Hyponatremie SIADH ⁶	
<i>Psychiatrické poruchy</i>				
	Insomnie Agitovanost Snížení libida Úzkost Abnormální orgasmus Abnormální sny	Sebevražedné myšlenky ^{5,7} Porucha spánku Bruxismus Dezorientace Apatie	Sebevražedné chování ^{5,7} Mánie Halucinace Agrese a hněv ⁴	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy Somnolence	Závratě Letargie Tremor Parestzie	Myoklonus Akatizie ⁷ Nervozita Poruchy pozornosti Dysgeuzie Dyskineze Syndrom neklidných nohou Špatná kvalita spánku	Serotoninový syndrom ⁶ Konvulze ¹ Psychomotorický neklid ⁶ Extrapyramidové symptomy ⁶	
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění	Mydriáza Zhoršení zraku	Glaukom	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
	Tinnitus ¹	Vertigo Bolest ucha		
<i>Srdeční poruchy</i>				
	Palpitace	Tachykardie		

		Supraventikulární arytmie, převážně fibrilace síní		
<i>Cévní poruchy</i>				
	Zvýšení krevního tlaku ³ Návaly horka	Synkopa ² Hypertenze ^{3,7} Ortostatická hypotenze ² Pocit chladu na periferii	Hypertenzní krize ^{3,6}	
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	Zívání	Stažení hrdla Epistaxe	Intersticiální plicní onemocnění ¹⁰ Eozinofilní pneumonie ⁶	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
Nauzea Sucho v ústech	Zácpa Průjem Bolest břicha Zvracení Dyspepsie Flatulence	Gastrointestinální krvácení ⁷ Gastroenteritida Říhání Gastritida Dysfagie	Stomatitida Krev ve stolici Zápach z úst Mikroskopická kolitida ⁹	
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>				
		Hepatitida ³ Zvýšené hladiny jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza) Akutní poškození jater	Jaterní selhání ⁶ Žloutenka ⁶	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	Zvýšené pocení Vyrážka	Noční pocení Urtikarie Kontaktní dermatitida Studený pot Fotosenzitivní reakce Zvýšený sklon k tvorbě modřin	Stevensův- Johnsonův syndrom ⁶ Angioneurotický edém ⁶	Kožní vaskulitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
	Muskuloskeletální bolest Svalová křeč	Napětí svalů Záškuby svalů	Trismus	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
	Dysurie Časté močení	Retence moči Opožděný začátek močení Nykturie Polyurie Snížení průtoku	Abnormální zápach moči	

		moči		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	Erektilní dysfunkce Poruchy ejakulace Zpožděná ejakulace	Gynekologické krvácení Poruchy menstruace Sexuální dysfunkce Testikulární bolest	Menopauzální symptomy Galaktorea Hyperprolaktinemie Poporodní krvácení	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	Pády ⁸ Únava	Bolest na hrudi ⁷ Abnormální pocit Pocit chladu Žízeň Zimnice Malátnost Pocit horka Porucha chůze		
<i>Vyšetření</i>				
	Pokles tělesné hmotnosti	Nárůst tělesné hmotnosti Zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení hladiny draslíku v krvi	Zvýšení hladiny cholesterolu v krvi	

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

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

³Viz bod 4.4.

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

⁵Během užívání duloxetinu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).

⁶Odhadovaná četnost je založena na nežádoucích účincích nahlášených po uvedení přípravku na trh, nikoli na pozorování v rámci klinických studií kontrolovaných placebem.

⁷Není statisticky významný rozdíl oproti placebu.

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

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

¹⁰ Odhadovaná četnost je založena na klinických studiích kontrolovaných placebem.

c. Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení podávání duloxetinu (zvláště je-li náhlé) často vede k příznakům z vysazení. Nejčastěji hlášené příznaky jsou závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie nebo pocitů podobných elektrickému výboji, zvláště v hlavě), poruchy spánku (včetně insomnie a intenzivních snů), únava, somnolence, agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, bolest hlavy, myalgie, podrážděnost, průjem, hyperhidróza a vertigo.

Obecně u SSRI a SNRI platí, že tyto účinky bývají mírné až středně závažné a samy mizí, nicméně u některých pacientů mohou být závažné a/nebo déletrvající. Při ukončování léčby duloxetinem se proto doporučuje snižovat dávku postupně (viz body 4.2 a 4.4).

V období 12 týdnů akutní fáze tří klinických hodnocení duloxetinu u pacientů s diabetickou neuropatickou

bolestí bylo pozorováno malé, ale statisticky významné zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno u pacientů léčených duloxetinem. Hodnoty HbA1c byly stabilní v obou skupinách pacientů léčených duloxetinem i placebem. V pokračovací fázi těchto hodnocení, trvající až 52 týdnů, došlo ve skupině duloxetinu i skupině běžné péče ke zvýšení hodnot HbA1c, ale průměrné zvýšení ve skupině pacientů léčených duloxetinem bylo o 0,3 % větší. Ve skupině pacientů léčených duloxetinem došlo také k malému zvýšení hladiny glukózy v krvi nalačno a hladiny celkového cholesterolu, zatímco u skupiny s běžnou péčí laboratorní testy vykazaly mírný pokles těchto hodnot.

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

d. Pediatrická populace

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

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

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování samotným duloxetinem nebo v kombinaci s dalšími léčivými přípravky, s dávkami duloxetinu až 5400 mg. Došlo k několika fatálním případům, převážně při kombinovaném předávkování, ale také při předávkování samotným duloxetinem v dávce přibližně 1000 mg. Známky a příznaky předávkování (při podávání duloxetinu samotného nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky) zahrnovaly somnolenci, kóma, serotoninový syndrom, epileptické záchvaty, zvracení a tachykardii.

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

perfuze mohly být přínosné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná antidepressiva. Kód ATC: N06AX21.

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

Klinická studie, která specificky hodnotila účinek duloxetinu v dávce 60 mg jednou denně u starších

pacientů s depresí (≥ 65 let), ukázala statisticky významný rozdíl v redukci skóre škály HAM-D17 u pacientů léčených duloxetinem ve srovnání s placebem. Snášenlivost duloxetinu 60 mg jednou denně byla u starších pacientů obdobná snášenlivosti pozorované u mladších dospělých. Nicméně data týkající se podání maximální dávky (120 mg denně) starším pacientům jsou omezená, a proto je při léčbě této populace nutná zvýšená opatrnost.

Generalizovaná úzkostná porucha: Duloxetin prokázal statisticky významnou převahu nad placebem ve všech pěti klinických studiích, které zahrnovaly čtyři randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované akutní studie a studii prevence relapsu u dospělých pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou.

Duloxetin prokázal statisticky významnou převahu nad placebem měřenou zlepšením celkového skóre na škále HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) a zlepšením skóre celkového funkčního narušení škály SDS (Sheehan Disability Scale). Výskyty odpovědi na léčbu a remise byly také vyšší u duloxetinu ve srovnání s placebem. Pokud jde o zlepšení celkového skóre na škále HAM-A, duloxetin prokázal srovnatelné výsledky účinnosti s venlafaxinem.

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

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

Diabetická periferní neuropatická bolest: Účinek duloxetinu v léčbě diabetické neuropatické bolesti byl stanoven ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných, 12týdenních klinických studiích s fixní dávkou u dospělých (22 až 88 let) s diabetickou neuropatickou bolestí trvající minimálně 6 měsíců. Pacienti splňující diagnostická kritéria depresivní poruchy byli ze studie vyloučeni. Primárním parametrem byla týdenní střední hodnota 24hodinové průměrné bolesti, která byla hodnocena a zapisována pacientem v denním diáři na 11 bodové Likertově stupnici.

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

V dlouhodobé nekontrolované otevřené studii bylo snížení bolesti u pacientů, kteří odpověděli na 8týdenní akutní léčbu duloxetinem v dávce 60 mg jednou denně, udrženo po následujících 6 měsících, měřeno změnou

průměrné 24hodinové bolesti na škále Brief Pain Inventory (BPI).

Pediatrická populace

Duloxetin nebyl studován u pacientů mladších než 7 let.

Byly provedeny dvě randomizované dvojité zaslepené paralelní studie s 800 pediatrickými pacienty s depresivní poruchou ve věku od 7 do 17 let (viz bod 4.2). Tyto dvě studie zahrnovaly akutní fázi v délce 10 týdnů s placebem a s aktivní látkou (fluoxetin) následovanou šestiměsíční pokračující léčbou s aktivní kontrolou. Ani u duloxetinu (30-120 mg) a ani u kontrolní větve s aktivní látkou (fluoxetin 20-40 mg) nedošlo od počátku léčby do závěrečného vyhodnocení k statisticky významnému odlišení od placeba ve změně celkového skóre na stupnici Children's Depression Rating Scale-Revised (CDRS-R). Přerušení léčby pro nežádoucí příhody bylo vyšší u pacientů užívajících duloxetin ve srovnání s těmi užívajícími fluoxetin, většinou z důvodů nauzey. V průběhu 10týdenní akutní léčby bylo hlášeno suicidální chování (duloxetin 0/333 [0%], fluoxetin 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). Během celého 36týdenního trvání studie se u 6 z 333 pacientů randomizovaných na začátku k léčbě duloxetinem a 3 z 225 pacientů randomizovaných k léčbě fluoxetinem objevilo suicidální chování (incidence upravená na expozici 0,039 případu na pacienta a rok pro duloxetin a 0,026 pro fluoxetin). Navíc jeden pacient, který byl převeden z placeba na duloxetin, projevil suicidální chování při užívání duloxetinu.

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

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

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

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

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

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

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

Kojící matky: Dispozice duloxetinu byla studována u 6 žen v laktaci, v období nejdříve 12 týdnů po porodu. Duloxetin je detekovatelný v mateřském mléce a ustálené koncentrace v mateřském mléce dosahují přibližně jedné čtvrtiny plazmatických koncentrací. Při dávce 40 mg dvakrát denně je množství duloxetinu v mateřském mléce přibližně 7 μ g/den. Laktace neovlivňuje farmakokinetiku duloxetinu.

Pediatrická populace: Farmakokinetika duloxetinu u pediatrických pacientů ve věku od 7 do 17 let s depresivní poruchou po perorálním podání 20 až 120 mg v dávkování jednou denně byla charakterizována

pomocí populačních modelových analýz na základě údajů z 3 studií. Modelové předpovědi ustálených koncentrací duloxetinu v plazmě u pediatrických pacientů byly většinou v rozmezí koncentrací pozorovaných u dospělých pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie s juvenilními potkany zjistily přechodný neurobehaviorální účinek a významné snížení tělesné hmotnosti a spotřeby jídla, indukci jaterních enzymů a hepatocelulární vakuolizaci při dávce 45 mg/kg/den. Celkový toxikologický profil duloxetinu byl u nedospělých potkanů podobný profilu u dospělých potkanů. Dávka, při které nebyl pozorován žádný nežádoucí účinek, byla stanovena na 20 mg/kg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Zrněný cukr (obsahuje kukuřičný škrob a sacharózu)
hypromelóza 2910 (E 464)
krospovidon (typ B)
mastek
sacharóza
karboxymethylethylcelulóza
povidon
oxid titaničitý (E 171)
makrogol (E 1521)
polysorbát 80 (E 433)

Tobolka 30 mg:

želatina
oxid titaničitý (E 171)
natrium-lauryl-sulfát
indigokarmín (E 132)

Tobolka 60 mg:

želatina

oxid titaničitý (E 171)
natrium-lauryl-sulfát
indigokarmín (E 132)
žlutý oxid železitý (E 172)

30 mg jedlý inkoust:

šelak (E 904)
propylenglykol
žlutý oxid železitý (E 172)

60 mg jedlý inkoust:

šelak (E 904)
propylenglykol
hydroxid draselný
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr.

DOLYXAN 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky je dostupný v balení po 28 tobolekách.

DOLYXAN 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky je dostupný v balení po 28 tobolekách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
Koprivnica 48000
Chorvatsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

DOLYXAN 30 mg enterosolventní tvrdé tobolky: 30/318/19-C

DOLYXAN 60 mg enterosolventní tvrdé tobolky: 30/319/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 2. 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 1. 2023