Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/543/dulester-30-mg-28-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N06AX21

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DULESTER 30 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir kapsül, etkin madde olarak 30 mg duloksetine eşdeğer 33,65 mg duloksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Şeker pelletleri.....66.20 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül (enterik kaplı mikropelletler içerir).
Opak beyaz renkli gövdesi ve opak koyu mavi renkli kapağı olan sert jelatin kapsüllerin içerisinde bej renkli küresel pelletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar
DULESTER, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, majör depresif bozukluk (MDB), genel anksiyete bozukluğu (GAB), diyabetik periferal nöropatik ağrı (DPNA), fibromiyalji (FM), kronik kas iskelet ağrısı (KA), kronik bel ağrısı ve osteoartrite bağlı kronik ağrısı olan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler
Majör Depresif Bozukluk (MDB):
Başlangıç ve önerilen idame dozu öğünleri dikkate almaksızın günde 60 mg'dır. Günde tek doz 60 mg'ın üzerindeki maksimum günde 120 mg'a kadar dozu klinik çalışmalarda güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Ancak başlangıçta önerilen doza cevap vermeyen hastaların doz artırımından yararlanacağına dair klinik kanıt bulunmamaktadır.

Terapötik cevap tedavinin 2-4 haftasında görülmektedir. Antidepresif cevabın konsolidasyonundan sonra relapsın önlenmesi için tedaviye birkaç ay devam edilmesi önerilir. Duloksetine cevap veren ve de majör depresyonun tekrarlanan epizod geçmişi olan hastalarda günde 60-120 mg dozda uzun süreli tedavi düşünülmelidir.

Genel Anksiyete Bozukluğu (GAB):
Genel anksiyete bozukluğu olan hastalarda öğünleri dikkate almaksızın önerilen başlangıç dozu günde tek doz 30 mg'dır. Yetersiz cevap alan hastalarda doz, çoğu hastada idame dozu olan 60 mg'a çıkarılmalıdır.

Eşlik eden majör depresif bozukluğu olan hastalarda başlangıç ve idame dozu günde tek doz 60 mg'dır (Yukarıdaki doz önerisine de bakınız).
Klinik çalışmalarda güvenlilik perspektifi açısından değerlendirildiğinde günde 120 mg'a kadar olan dozların etkili olduğu gösterilmiş ve klinik araştırmalarda güvenlilik perspektifi açısından değerlendirilmiştir. 60 mg'a yetersiz cevap veren hastalarda dozun 90 mg'a veya 120 mg'a yükseltilmesi düşünülmelidir. Doz artırımı klinik cevaba ve tolerabiliteye bağlı olmalıdır. Cevabın konsolidasyonundan sonra, relapsın önlenmesi için tedaviye birkaç ay devam edilmesi önerilir.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı (DPNA):
Başlangıç ve önerilen idame dozu öğünleri dikkate almaksızın 60 mg'dır. Günde tek doz 60 mg'ın üzerindeki maksimum günde 120 mg'a kadar doz, hatta bölünmüş dozlar klinik çalışmalarda güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Duloksetinin plazma konsantrasyonu geniş bireysel değişkenlik gösterir (Bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle 60 mg'a yetersiz cevap veren hastalar daha yüksek dozlardan yarar görebilirler.

Tedaviye yanıt 2 ay sonra değerlendirilmelidir. Yetersiz başlangıç yanıtı olan hastalarda bu süreden sonra ilave yanıt beklenmez. Terapötik yanıt düzenli olarak değerlendirilmelidir (en azından her 3 ayda bir) (Bkz. Bölüm 5.1).

Fibromiyalji (FM)
DULESTER'in önerilen dozu günde tek doz 60 mg'dır. Tedavide günde tek doz 60 mg'a çıkılmadan önce, ilaca uyum sağlamak için tedaviye bir hafta boyunca günde tek doz 30 mg ile başlanabilir. Günde bir kez 60 mg'ın üzerindeki dozların hatta 60 mg'lık doza yanıt alınamaması durumunda olan hastalara bile ek yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yüksek dozlar ayrıca yüksek oranda advers reaksiyonlarla ilişkilidir.

Fibromiyalji kronik bir durum olarak kabul edilmiştir. Duloksetinin fibromiyalji idame tedavisindeki etkinliği üç aya kadar olan sürede plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Duloksetinin daha uzun süreli çalışmalarda etkililiği araştırılmamıştır. Ancak devam eden tedaviler bireysel hasta yanıtına dayandırılmalıdır.

Kronik kas iskelet ağrısı (KA)
DULESTER'in önerilen dozu günde tek doz 60 mg'dır. Tedavide günde tek doz 60 mg'a çıkılmadan önce, ilaca uyum sağlamak için tedaviye bir hafta boyunca günde tek doz 30 mg ile başlanabilir. Günde bir kez 60 mg'ın üzerindeki dozların hatta 60 mg'lık doza yanıt alınamaması durumunda olan hastalara bile ek yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yüksek dozlar ayrıca yüksek oranda advers reaksiyonlarla ilişkilidir.

Duloksetinin 13 haftanın ötesindeki etkililiği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir.

Uygulama şekli
DULESTER bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli veya ezilmemeli, içeriği yiyecekler üzerine serpilmemeli veya sıvılarla karıştırılmamalıdır. Tüm bunlar enterik (bağırsakta çözünen) kaplamayı etkileyebilir. DULESTER öğünleri dikkate almaksızın kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-80 ml/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. DULESTER ağır böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (kreatinin klirensi < 30mL/dakika; bkz. bölüm 4.3).

DULESTER herhangi bir karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediatrik Popülasyon
Duloksetin güvenlilik ve etkililiğe ait yetersiz veri nedeniyle çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik Popülasyon
Yaşlı hastalar için yaşa bakarak bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Tüm ilaçlarla olduğu gibi, veri sınırlı olduğu için özellikle majör depresif bozuklukta DULESTER günde 120 mg ile yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Dozu yaşlı hastalarda kişiye göre ayarlarken, dozu artırırken özel dikkat gösterilmelidir.

Gebe kadınların üçüncü trimester sırasında tedavileri
Üçüncü trimesterin sonlarında SSRI'lar veya SNRI'lara maruz kalan yeni doğanlarda uzun süreli hastanede kalış, solunum desteği ve tüple beslenmeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Gebe bir kadını üçüncü trimester sırasında DULESTER ile tedavi ederken, hekim tedavinin potansiyel riskleri ve yararlarını dikkatle göz önüne almalıdır. Hekim üçüncü trimesterde DULESTER'i azaltarak kesmeyi düşünebilir.

Emziren anneler
En az 12 hafta post-partum (loğusa) olan 6 hastada duloksetinin dağılımı incelenmiştir. 3.5 gün süreyle günde iki kez 40 mg duloksetin verilmiştir. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememiştir. Pek çok diğer ilaç gibi duloksetin de anne sütünde saptanmıştır ve anne sütündeki sabit durum konsantrasyonları plazmadakinin dörtte biri kadardır. Anne sütünde günde iki kez 40 mg dozda duloksetin miktarı 7 µg/gündür. Duloksetin metabolitlerinin anne sütüne geçişi incelenmemiştir. Bebeklerde duloksetinin güvenliliği bilinmediği için DULESTER emziren kişilere önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Tedavinin kesilmesi
Tedavi aniden kesilmemelidir. DULESTER ile tedaviye son verilirken yoksunluk reaksiyonlarının riskini azaltmak için doz tedricen en az 1 -2 hafta süresince azaltılmalı (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrasında tolere edilemeyecek semptomlar ortaya çıkacak olursa, daha önce önerilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Bunun ardından hekim dozu daha yavaş bir hızda düşürmeye devam edebilir.

DULESTER'den monoamin oksidaz inhibitörüne geçiş ya da monoamin oksidaz inhibitöründen DULESTER'e geçiş
MAOİ tedavisi kesildikten sonra DULESTER tedavisine başlamak için en az 14 gün beklenmelidir. Ayrıca, DULESTER tedavisi kesildikten sonra MAOİ tedavisine başlamak için en az 5 günlük süre geçmesine izin verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.4.).

4.3. Kontrendikasyonlar

Aşırı duyarlılık: DULESTER, duloksetine veya formülündeki diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Selektif olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) kullanan hastalarda eşzamanlı duloksetin kullanımı serotonerjik ilaçlarla ciddi, bazen ölümcül ilaç etkileşmeleri nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetmezliği: DULESTER, karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 5.2.).

Fluvoksamin, siprofloksasin veya enoksasin: DULESTER ile fluvoksamin, siprofloksasin veya enoksasin (örn. Potent CYP1A2 inhibitörleri)'nin kombine kullanımı duloksetinin plazma konsantrasyonlarını artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5.).

Kontrol altında olmayan dar açılı glokom: Klinik çalışmalarda duloksetin kullanımı midriyazis riskini artırmıştır; bu nedenle kontrol altında bulunmayan dar açılı glokom vakalarında kullanımından kaçınılmalıdır.

Hipertansif kriz oluşturması nedeniyle kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda DULESTER ile başlangıç tedavisi kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8.).

Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klirensi < 30 ml/dk) kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda ilaç dozunun artırılma./azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Mani ve nöbetler

DULESTER mani veya bipolar bozukluk teşhisi ve/veya nöbet geçmişi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Midriyazis:

Duloksetinle ilişkili olarak midriyazis rapor edilmiştir. O nedenle artan inoküler basıncı olan ya da akut dar açılı glokom hastalarına DULESTER reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kan basıncı ve kalp atım hızı

Duloksetin bazı hastalarda kan basıncında artış ve klinik olarak anlamlı hipertansiyonla ilişkilidir. Bu duloksetinin nonadrenerjik etkisi nedeniyle olabilir. Duloksetinle hipertansif kriz vakaları özellikle daha önce hipertansiyonu olan hastalarda rapor edilmiştir. Bu nedenle, özellikle tedavinin ilk ayında bilinen hipertansiyonu ve/veya diğer kardiyak hastalığı olan hastalarda kan basıncının izlenmesi önerilir. Duloksetin artan kalp hızı veya kan basıncında artışla durumları tehlikeye giren hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Duloksetin metabolizmasını bozan tıbbi ürünler kullanılırken de dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Duloksetin alırken kan basıncında sürekli artış gören hastalarda doz azaltımı ya da kademeli olarak ilacın bırakılması düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda duloksetin başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz sırasında ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda duloksetinin plazma konsantrasyonlarında (kreatinin klerens <30 ml/dak) artış meydana gelir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için bölüm 4.3'e, hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalara ait bilgiler için ise bölüm 4.2'ye bakınız.

Antidepresanlarla kullanımı
DULESTER'nın antidepresanlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Özellikle seçici geri dönüşümlü MAOİ'lerle birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Sarı kantaron
DULESTER'in sarı kantaron (St. John's wort (Hypericum perforatum)) içeren bitkisel preparatlarla birlikte kullanımında advers reaksiyonlar daha sık görülebilir.

İntihar
Majör depresif bozukluk ve genel anksiyete bozukluğu: Depresyon, intihar düşüncesinde artış, kendine zarar verme ve intiharda (intiharla ilişkili olaylar) artışla ilişkilidir. Bu risk anlamlı remisyon oluncaya kadar sürmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla bir sürede gelişme olmazsa hastalar bu gelişme oluncaya kadar yakinen izlenmelidir. Genelde klinik deneyime göre intihar riski iyileşmenin ilk evrelerinde artmaktadır.

DULESTER'in reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlarda intiharla ilişkili olayların artma riskiyle ilişkili olabilir. Ayrıca bu durumlar majör depresif bozukluğa eşlik edebilir. Majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde gözlenen aynı önlemler, diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaların tedavilerinde de gözlenecektir.

İntiharla ilişkili olaylar geçmişi olan veya tedavinin başlangıcında anlamlı derecede intihar düşüncesi gösteren hastalar, intihar düşüncesi veya intihar davranışı açısından büyük risk altında olduğu bilinip tedavi sırasında dikkatli bir gözlem altında tutulmalıdır. Psikiyatrik bozukluklarda antidepresan ilaçların plasebo-kontrollü klinik çalışmaların meta analizinde plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanla birlikte intihar davranışında 25 yaş altında artış riski olduğunu göstermiştir.

Duloksetin tedavisi ya da tedaviyi kestikten hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışları vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Özellikle tedavinin başlangıcında ve doz değişikliklerinden sonra hastaların özellikle yüksek riskte olanların yakın takibi gerekmektedir. Hastalar (ve hastaların bakıcıları) klinik olarak kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışta alışılmadık değişiklikler olduğunda gözlenmesi konusunda uyarılmalı ve bu belirtiler olduğunda hemen doktora danışılmalıdır.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı: Benzer farmakolojik etkisi (antidepresanlar) olan diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi duloksetin tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinin başlangıcında izole intihar düşüncesi ve davranışı rapor edilmiştir. Depresyonda intihar eğilimi için risk faktörleri konusunda yukarıya bakınız. Hekimler üzücü düşünceler ve duygular konusunda hastaları rapor etmek için teşvik etmelidir.

Çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanımı
Pediatrik popülasyonda duloksetinle yürütülen klinik çalışma bulunmamaktadır. DULESTER çocuk ve 18 yaş altındaki ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır. İntiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (ağırlıklı olarak agresyon, muhalif davranış ve öfke) plasebo ile tedavi edilenlere göre antidepresanlarla tedavi edilen çocuk ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda daha sıklıkla gözlenmiştir. Eğer klinik ihtiyaca göre yine de tedavi kararı alınmışsa, hasta intihar belirtilerinin ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir. Çocuklarda ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma, kognitif ve davranışsal gelişime ait uzun süreli güvenlilik verisi eksiktir.

Hemoraji
Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI'lar) ve duloksetin dahil serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRA'lar) ile ekimoz, purpura ve gastrointestinal hemoraji gibi kanama anormallikleri rapor edilmiştir. Antikoagülanlar ve/veya trombosit fonksiyonunu etkileyen tıbbi ilaçlar (örn. NSAID'ler veya asetil salisilik asit (ASA) kullanan hastalarda ve bilinen kanama yatkınlığı olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Hiponatremi
DULESTER uygularken serum sodyumu 110 mmol/L'den düşük vakalar dahil hiponatremi rapor edilmiştir. Hiponatremi uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması sendromuna (SIADH) bağlı olabilir. Hiponatremi vakalarının çoğu özellikle yeni öyküsü ya da sıvı dengesindeki değişikliğe zemin hazırlayan bir durumla karşılaştığında yaşlılarda görülür. Yaşlı, sirotik veya dehidrate hastalar veya diüretiklerle tedavi edilen hastalar gibi yüksek hiponatremi riski olan hastalarda dikkatli olunması gerekir.

Tedavinin kesilmesi
Tedavi kesildiğinde özellikle eğer aniden olmuşsa yoksunluk belirtileri yaygın görülür (Bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda tedavi aniden kesildiğinde görülen advers olaylar plasebo alan hastalarda %23 iken, duloksetin ile tedavi gören hastaların yaklaşık %45'inde meydana gelmiştir. SSRI ve SNRI'larda görülen yoksunluk belirtilerinin riski süre ve tedavide kullanılan doz ve doz azaltma hızının dahil olduğu birçok faktöre bağlıdır.

En yaygın rapor edilen reaksiyonlar bölüm 4.8 de listelenmiştir. Genelde bu belirtiler hafif ila orta derecededir ancak bazı hastalarda yoğunluk çoktur. Genelde tedaviyi kestikten sonraki ilk birkaç günde oluşur, ancak bu gibi belirtilen yanlışlıkla doz atlanan hastalarda çok nadir görülmektedir. Bu belirtiler genelde kendi kendini sınırlamakta olup iki hafta içinde düzelmektedir. Bazı hastalarda bu süre uzayabilir (2-3 aya veya daha uzun) o nedenle tedavi kesilirken duloksetin yavaş yavaş 2 haftadan az olmayacak şekilde hastanın ihtiyacına göre azaltılır (Bkz. Bölüm 4.2.).

Yaşlılar
Duloksetin 120 mg kullanan majör depresif bozukluğu olan yaşlı hastalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle maksimum dozda yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2.). Duloksetinin genel anksiyete bozukluğu olan hastalarda kullanımına ait veriler sınırlıdır.

Akatizi /psikomotor huzursuzluk
Duloksetin kullanımı istenmeyen veya acı veren huzursuzluk ve oturup kalkmada yetersizlikle karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Bu daha çok tedavinin ilk birkaç haftasında meydana gelir. Bu belirtileri gösteren hastalarda doz artırımı zarar verir.

Duloksetin içeren tıbbi ürünler
Duloksetin, değişik ticari markalar ve endikasyonlarda (DPNP, MDB, GAB ve strese bağlı üriner inkontinans) kullanılmaktadır. Bu ürünlerin birden fazlasının birlikte kullanımından sakınılmalıdır.

Hepatit / karaciğer enzimlerinin artması
Karaciğer enzimlerinde ciddi artış (normalin üst sınırının >10 misli) hepatit ve sarılığın dahil olduğu karaciğer hasarı vakaları duloksetinle birlikte rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Çoğu, tedavinin ilk aylarında oluşmaktadır. Karaciğere zararın modeli ağırlıklı olarak hepatoselülerdir. Hepatik zararla ilişkili diğer tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda duloksetin dikkatle kullanılmalıdır.

Sukroz
DULESTER kapsüller sukroz içerir. Kalıtsal nadir fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu veya sukroz-izomaltaz yetersizliği problemi olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ): Serotonin sendromu riski nedeniyle, seçici olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOİ) veya en az 14 gün içinde tedaviyi bırakma sırasında duloksetin MAOİ ile birlikte kullanılmamalıdır. Duloksetinin yarı ömrü nedeniyle, DULESTER'i bıraktıktan sonra ve MAOİ'ne başlamadan önce en az 5 gün ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Moklobemid gibi seçici, geri dönüşümlü MAOİ için serotonin sendromu riski düşüktür. Ancak DULESTER'in seçici geri dönüşümlü MAOİ ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

CYP1A2 inhibitörleri: CYP1A2 duloksetin metabolizmasına dahil olduğu için duloksetinin CYP1A2'nin potent inhibitörleriyle birlikte kullanımı sonucu duloksetinin yüksek konsantrasyonlara ulaşması muhtemeldir. CYP1A2 potent inhibitörü olan fluvoksamin (günde tek doz 100 mg) duloksetinin görünür plazma klerensini %77 azaltırken EAA_{0-1} 6 kat artırır. Bu nedenle DULESTER fluvoksamin gibi CYP1A2'nin potent inhibitörleriyle birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3.).

MSS ilaçları: Duloksetinin diğer MSS-aktif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımına ait risk bu bölümde açıklanan durumlar haricinde sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, alkol ve sedatif tıbbi ürünler (örn. benzodiazepinler, morfinomimetikler, antipsikotikler, fenobarbital, sedatif antihistaminikler) dahil diğer merkezi etkili tıbbi ürün ve maddelerle birlikte DULESTER kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Serotonin sendromu: Nadir vakalarda SSRI (örn. paroksetin, fluoksetin) ile birlikte serotonerjik tıbbi ürünleri kullanan hastalarda serotonin sendromu rapor edilmiştir. DULESTER SSRI'lar gibi serotonerjik antidepresanlar, klomipramin veya amitriptilin gibi trisiklikler sarı kantaron

(St. John's wort (Hypericum perforatum)), venlafaksin veya triptofanlar, tramadol, petidin ve triptanlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Duloksetinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

CYP1A2 ile metabolize olan tıbbi ürünler: CYP1A2 substratı olan teofilinin farmakokinetiği birlikte kullanılan duloksetin (günde 2 kez 60 mg) ile anlamlı olarak etkilenmemiştir.

CYP2D6 ile metabolize olan tıbbi ürünler: Duloksetin CYP2D6'nın orta derecedeki inhibitörüdür. Günde 2 kez 60 mg dozunda duloksetinin CYP2D6 substratı olan tek doz desipraminle birlikte uygulanmasında, desipraminin EAA'sı 3 katı artmıştır. Duloksetin ile (günde 2 kez 40 mg) birlikte kullanılan tolterodinin (günde 2 kez 2 mg) EAA kararlı durumu %71 artar ancak, aktif 5 hidroksil metabolitinin farmakokinetiği etkilenmez ve doz ayarlaması gerekmemektedir. DULESTER ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize olan tıbbi ürünlerle (risperidon, nortriptilin, amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlar (TCA)) birlikte kullanılırken özellikle flekainid, propafenon ve metoprolol gibi dar terapötik indeksi olan ürünlerle dikkatli olunmalıdır.

Oral kontraseptifler ve diğer steroidal ajanlar: In vitro çalışmaların sonuçları duloksetinin CYP3A'nın katalitik etkinliğini tetiklemediğini göstermiştir. Özel *in vivo* ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar: Farmakodinamik etkileşime dayanarak duloksetin oral antikoagülanlar veya antitrombosit ajanlarla kombine edildiğinde artan kanama riski potansiyeli nedeniyle dikkat edilmelidir. Ayrıca varfarinle tedavi edilen hastalarda duloksetin uygulandığında INR değerlerinde artış rapor edilmiştir. Ancak duloksetinin kararlı durum koşullarında sağlıklı gönüllülerde klinik farmakolojik çalışmanın bir parçası olarak varfarinle birlikte kullanılması, başlangıç değere göre INR'de ya da R veya S-varfarinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklikle sonuçlanmamıştır.

Duloksetine diğer tıbbi ürünlerin etkisi:
Antasidler ve H2 antagonistleri: 40 mg oral doz uygulanmasından sonra duloksetinin alüminyum ve magnezyum içeren antiasidlerle veya duloksetinin famotidin ile birlikte kullanımının duloksetin emiliminin oranı veya kapsamı üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

CYP1A2 indükleyiciler: Popülasyon farmakokinetik analizleri sigara içenlerin içmeyenlere oranla %50 düşük duloksetin plazma konsantrasyonları olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediatrik popülasyon:
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Doğum döneminde duloksetin, ancak potansiyel yararlar fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerden fazla olduğu sürece kullanılmalıdır. Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda duloksetinin kullanımına ait yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar duloksetinin sistemik maruziyet seviyelerindeki (EAA) üreme toksisitesi maksimum klinik maruziyete göre daha düşüktür. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. Epidemiyolojik veriler, gebelikte SSRI'ların özellikle geç gebelikte kullanımı sonucu yeni doğanda kalıcı pulmoner hipertansiyon riskini artırdığı göstermektedir. Yeni doğanda kalıcı pulmoner hipertansiyonun SNRI tedavisiyle ilgisini araştıran bir çalışma yapılmadığından bu potansiyel riskin ilgili etki mekanizmasını dikkate alarak (serotonin geri alım inhibisyonu) duloksetinle olduğu göz ardı edilemez.

Diğer serotonerjik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, yakın dönemde maternal duloksetin kullanımından sonra bebekte kesilme semptomları oluşabilir. Duloksetinle görülen kesilme semptomları hipotoni, tremor, heyecanlılık, beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı ve nöbetleri içerebilir. Vakaların çoğu ya doğum sırasında ya da doğumu takiben ilk birkaç günde meydana gelir.

Laktasyon dönemi
Çocuklarını emzirmeyen 6 emziren hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre duloksetin insan sütüne çok zayıf olarak salgılanmaktadır. Tahmini günlük mg/kg bazında bebek dozu yaklaşık maternal dozun %0.14'ü kadardır. (Bkz. Bölüm 5.2). Bebeklerde duloksetinin güvenliliği bilinmediğinden emzirme sırasında DULESTER kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Çiftleşme öncesinde ve çiftleşme boyunca erkek veya dişi sıçanlara, 45 mg/kg/güne varan dozlarda (önerilen azami insan dozu olan 60 mg/günün 7 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı) oral olarak uygulanan duloksetin çiftleşme veya fertiliteyi değiştirmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler konusunda bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. DULESTER sedasyon ve baş dönmesi ile ilişkili olabilir. Hastalar sedasyon ya da baş dönmesi ile karşılaştıklarında araba ve makine kullanma gibi potansiyel tehlikeli işlerden kaçınmaları için eğitilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler
Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen en yaygın görülen advers etkiler bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, somnolans ve baş dönmesidir. Ancak yaygın advers reaksiyonların çoğunluğu hafif ve orta derecede olup tedavinin başlangıcında görülüp çoğunlukla tedavi devam ettikçe azalır.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı - Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar (yukarıda açıklandığı gibi) bulantı, somnolans, iştah azalması, kabızlık, hiperhidroz ve ağız kuruluğudur.

Fibromiyalji - Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar (yukarıda açıklandığı gibi) bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, somnolans, iştah azalması, hiperhidroz ve ajitasyondur.

Osteoartrite bağlı kronik ağrı - Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar (yukarıda açıklandığı gibi) bulantı, yorgunluk ve kabızlıktır.

Kronik bel ağrısı - Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar (yukarıda açıklandığı gibi) bulantı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, somnolans, kabızlık, baş dönmesi ve yorgunluktur.

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar plasebo kontrollü çalışmalarda (4823'ü duloksetinle ve 2996'sı plasebo ile tedavi edilmiş toplam 7819 hastayı içeren) majör depresif bozukluk, genel anksiyete bozukluğu ve diyabetik periferal nöropatik ağrı endikasyonlarında yapılan raporlamalar sonucu gözlenmiştir.

Advers reaksiyonlar
Sıklık derecesi: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), sıklık bilinmiyor (spontan rapor verilerinden).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın olmayan: Larenjit

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Seyrek: Anaflaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları:
Seyrek: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın: İştah azalması
Yaygın olmayan: Hiperglisemi (özellikle diyabetik hastalarda rapor edilmiştir)
Seyrek: Dehidrasyon, hiponatremi, SIADH (anti-diüretik hormonun yetersiz salınımı sendromu) [6]

Psikiyatrik hastalıklar:
Yaygın: Uykusuzluk, ajitasyon, libido azalması, anksiyete, anormal orgazm, anormal rüyalar
Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi[5,7], uyku bozukluğu, bruksizm, oryantasyon bozukluğu, apati
Seyrek: İntihar davranışı[5,7], mani, halüsinasyonlar, agresyon ve kızgınlık[4]

Sinir sistemi hastalıkları:
Çok yaygın: Baş ağrısı (%14.4), somnolans (%10.4)
Yaygın: Baş dönmesi, letarji, tremor, parestezi
Yaygın olmayan: Miyoklonus, akatizi[7], sinirlilik, dikkat bozukluğu, disguzi, diskinezi, huzursuz bacak sendromu, düşük uyku kalitesi
Seyrek: Serotonin sendromu[6], konvülziyon[1], psikomotor rahatsızlık[6], ekstrapiramidal semptomlar[6]

Göz hastalıkları:
Yaygın: Bulanık görme
Yaygın olmayan: Midriyazis, görme bozukluğu
Seyrek: Glokom

Kulak ve iç kulak hastalıkları:
Yaygın: Tinnitus[1]
Yaygın olmayan: Vertigo, kulak ağrısı

Kardiyak hastalıklar:
Yaygın: Palpitasyonlar
Yaygın olmayan: Taşikardi, supraventriküler aritmi, genel olarak atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar:
Yaygın: Kan basıncı artışı[3], sıcak basması
Yaygın olmayan: Senkop[2], hipertansiyon[3,7], ortostatik hipotansiyon[2], periferal soğukluk
Seyrek: Hipertansif kriz[3,6]

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme
Yaygın olmayan: Boğazda baskı hissi, epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar:
Çok yaygın: Bulantı (%24.1), ağız kuruluğu (%13.1)
Yaygın: Konstipasyon, diyare, karın ağrısı, kusma, dispepsi, flatulans
Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji[7], gastroenterit geğirme, gastrit
Seyrek: Stomatit, hematokezi, nefes kokusu

Hepatobilier hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hepatit[3], karaciğer enzim düzeylerinde yükselme (ALT, AST, alkalen fosfataz), akut karaciğer hasarı
Seyrek: Hepatik yetmezlik[6], sarılık[6]

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Terlemede artış, döküntü
Yaygın olmayan: Gece terlemeleri, ürtiker, kontakt dermatit, soğuk terleme, ışığa duyarlılık reaksiyonları, çürüme eğiliminde artış
Seyrek: Stevens-Johnson sendromu[6], anjiyonörotik ödem[6]

Kas iskelet hastalıkları ve bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Kas iskelet ağrısı, kas spazmı
Yaygın olmayan: Kas sertliği, kas çekilmesi
Seyrek: Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın: Disüri
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, üriner tutukluk, noktüri, poliüri, idrar akışında azalma
Seyrek: Anormal idrar kokusu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:
Yaygın: Erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu, ejakülasyon gecikmesi
Yaygın olmayan: Jinekolojik hemoraji, menstrual bozukluk, cinsel işlev bozukluğu
Seyrek: Menopozal semptomlar, galaktore, hiperprolaktinemi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı[7], düşmeler[8], anormal hissetme, soğuk hissetme, susama, titreme, halsizlik, sıcak hissetme, duruş bozukluğu

Araştırmalar:
Yaygın: Kilo azalması
Yaygın olmayan: Kilo artışı, kan kreatin fosfokinaz artışı, kan potasyum artışı
Seyrek: Kolesterol artışı

[1] Konvülsiyon ve tinnitus vakaları tedavi kesildikten sonra da rapor edilmiştir.
[2] Özellikle tedavinin başlangıcında ortostatik hipotansiyon ve senkop vakaları rapor edilmiştir.
[3] Bkz. Bölüm 4.4.
[4] Özellikle tedavinin başlangıcında ya da tedavinin kesilmesinden sonra agresyon ve kızgınlık vakaları rapor edilmiştir.
[5] Duloksetinle tedavi sırasında ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışları rapor edilmiştir.
[6] Pazarlama sonrası gözlemde raporlanan advers reaksiyonların tahmini sıklığı; plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.
[7] Plasebodan istatiksel olarak anlamlı değil
[8] Düşmeler yaşlılarda daha yaygın görülmüştür (≥65 yaş)

Duloksetinin özellikle aniden kesilmesi genellikle yoksunluk sendromuna yol açabilir. Baş dönmesi, duyusal rahatsızlıklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar gibi), yorgunluk, somnolans, ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, baş ağrısı, iritabilite, diyare, hiperhidroz ve vertigo çok sıklıkla rapor edilen reaksiyonlardır.

Genel olarak, SSRI'lar ve SNRI'lar için bu olaylar hafiften orta dereceye kadar değişir ve kişiye özeldir, ancak bazı hastalarda ciddi ve/veya uzamış olabilir. Bu nedenle duloksetinle tedaviye gerek duyulmadığında, kademeli olarak doz azaltılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Duloksetinle yapılan 12 haftalık 3 klinik çalışmanın akut fazında diyabetik periferal nöropatik ağrılı olan hastalarda açlık kan şekeri düzeyinin az ama anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. HbA1c düzeyi hem duloksetin verilen hem de plasebo verilen hastalarda değişmemiştir. Bu çalışmaların 52 haftaya kadar süren uzatma fazında hem duloksetin verilen hem de rutin bakım yapılan hastalarda HbA1c de artış görülmüştür, ancak ortalama artış duloksetinle tedavi edilen grupta %0.3 daha fazladır. Duloksetinle tedavi edilen grupta açlık kan şekerinde ve total kolesterolde küçük bir değişiklik görülürken, laboratuvar testleri bu rutin bakım yapılan hastalarda hafif bir azalma meydana getirmiştir.

Duloksetinle tedavi edilen hastalarda düzeltilmiş kalp atım hızı QT intervali plasebo ile tedavi edilen hastalarda değişmemiştir. Duloksetinle ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında QT, PR, QRS veya QTcB ölçümlerinde hiçbir klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Duloksetinle 5400 mg'a kadar tek başına ya da diğer tıbbi ürünlerle doz aşımı vakaları rapor edilmiştir. Özellikle karışık aşırı dozlarda ve yaklaşık 1000 mg duloksetinle bazı ölümler meydana gelmiştir. Doz aşımı belirti ve bulguları (tek başına duloksetin ya da diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon şeklinde) somnolans, koma, serotonin sendromu, nöbetler, kusma ve taşikardidir.

Doz aşımının tedavisi

Duloksetinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır fakat serotonin sendromu görülürse spesifik tedavi (siproheptadin ve/veya sıcaklık kontrolü gibi) düşünülmelidir. Hava yolu açık tutulmalıdır.

Kardiyak ve vital belirtilerin izlenmesi semptomatik ve destekleyici önlemlerle birlikte önerilir. İlacın alımından hemen sonra veya semptomatik hastalarda gastrik lavaj uygulanabilir. Aktif kömür emilimi sınırlamak için yararlı olabilir. Duloksetinin yüksek hacim dağılımı ve zorlu diürezi olduğu için hemoperfüzyon ve kan değişimi perfüzyonun yararlı olma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: N06AX21

Farmakoterapötik grup: Diğer Antidepresanlar

Etki mekanizması:

Duloksetin serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alım inhibitörü kombinasyonudur. Dopamin geri alımını zayıf bir şekilde inhibe ederken histaminerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerle anlamlı derecede bir afinite göstermemiştir. Duloksetin doza-bağımlı olarak hayvanların değişik beyin bölgelerinde serotonin ve noradrenalinin ekstraselüler düzeylerini artırır.

Farmakodinamik etkiler:

Duloksetin birçok nöropatik ve enflamatuvar ağrının birçok preklinik modelinde ağrı eşiklerini ve kalıcı ağrı modelinde azalmış ağrı davranışını normalize etmiştir. Duloksetinin ağrı inhibe edici etkisinin merkezi sinir sistemindeki azalan inhibe edici ağrı yolaklarının potansyelizasyonunun sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Majör Depresif Bozukluk: Duloksetin majör depresyon için DSM-IV kriterini karşılayan 3158 hastada (1285 hasta-yıl maruziyeti) yapılan klinik programda çalışılmıştır. Duloksetinin önerilen günde tek dozu olan 60 mg'daki etkililiği majör depresif bozukluğu olan ayaktan tedavi edilen yetişkin hastalarda yapılan 3 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü sabit doz akut çalışmalarının 3'ünde de gösterilmiştir. Genel olarak duloksetinin 60-120 mg günlük dozlardaki etkinliği olan ayaktan tedavi edilen yetişkin majör depresif bozuk hastaların da yapılan yedi randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, sabit doz akut çalışmasının toplam beşinde gösterilmiştir.

Duloksetinin plaseboya karşı istatistiksel olarak üstünlüğü Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde(HAM-D) toplam skorun (depresyonun duygudurum ve somatik

semptomları dahil) 17 maddesindeki düzelme ile gösterilmiştir. Cevap ve remisyon hızları açısından plasebo ile karşılaştırıldığında duloksetinin cevabı ve remisyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pivotal klinik çalışmalara yalnız küçük bir oranda ağır depresyonlu hasta (taban HAM-D>25) dahil edilmiştir.

Relaps önleme çalışmasında günde 1 kez 60 mg açık etiketli duloksetin ile 12 haftalık akut tedaviye cevap veren hastalar, günde 1 kez duloksetin 60 mg ya da plaseboyla 6 ay daha kullanmak üzere randomize edilmiştir. Günde tek doz duloksetin 60 mg plasebo ile karşılaştırıldığında relaps zamanı ile ölçülen primer sonuç ölçüsünde, depresif relapsın önlenmesinde, istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir (p=0.004). 6 aylık çift-kör takip süresindeki relaps oranı duloksetin ve plasebo için sırasıyla %17 ve %29 idi.

52 haftalık plasebo-kontrollü çift-kör tedavide nükseden MDB'si olan duloksetinle tedavi edilen hastalar plasebo ile randomize edilen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde uzun semptomsuz bir dönem (p<0.001) geçirmişlerdir. Tüm hastalar daha önce 60-120 mg/gün dozunda açık etiketli duloksetin tedavisi esnasında (28-34 hafta) duloksetine cevap vermiştir. 52 haftalık plasebo kontrollü çift-kör tedavi fazında duloksetinle tedavi edilen hastaların %14.4'ü ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %33.1'inde depresif belirtilerin (p<0.001) geri döndüğü tecrübe edilmiştir.

Depresif yaşlı hastalarda (≥65 yaş) günde tek doz duloksetin 60 mg'ın etkisi özellikle bir çalışmada incelenmiş ve plasebo ile karşılaştırılan duloksetinle tedavi edilen hastalarda HAMD17 skorunun azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda günde tek doz duloksetin 60 mg'ın tolerabilitesi genç yetişkinlerle karşılaştırılabilir idi. Ancak maksimum doza (günde 120 mg) maruz olan yaşlı hastalardan elde edilen veriler sınırlı olup bu nedenle bu popülasyonu tedavi ederken dikkatli olunması önerilir.

Genel Anksiyete Bozukluğu: Duloksetin plaseboya karşı yapılan 5 çalışmanın 5'inde (4 randomize, çift-kör plasebo kontrollü akut çalışmalar ve bir genel anksiyete bozukluğu olan yetişkin hastalarda relaps önleyici çalışma) istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir.

Duloksetin plaseboya karşı Hamilton Anksiyete Ölçüsünde (HAM-A) toplam skorda gelişme ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği (SYYÖ) global fonksiyonel yetersizlik skorunda ölçüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir. Cevap ve remisyon oranları da plaseboyla karşılaştırıldığında duloksetin ile daha yüksek bulunmuştur. Duloksetin HAM-A total skorunda gelişmeler açısından venlafaksinle karşılaştırılabilir etkililik sonuçları göstermiştir.

Relaps önleyici çalışmada 6 aylık açık etiketli duloksetin ile akut tedaviye cevap veren hastalar ya duloksetin ya da plasebo ile 6 ay daha randomize edilmiştir. Günde tek doz duloksetin 60 mg - 120 mg relapsın önlenmesinde plasebo ile karşılaştırıldığında (p<0.001) relaps zamanı ile ölçülen istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir. 6 aylık çift-kör takip süresindeki relaps insidansı duloksetin ile %14 iken plasebo ile %42'dir.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı: Duloksetinin diyabetik periferal nöropatik ağrı tedavisindeki etkililiği en az 6 aylık diyabetik nöropatik ağrısı olan yetişkinlerde (22-88 yaş) yapılan 2 randomize, 12 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü sabit doz çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalardan majör depresif bozukluğu teşhisi kriteri olan hastalar çıkarılmıştır. Primer sonuç ölçüsü 24 saatlik ortalama ağrının haftalık ortalaması olup 11-nokta Likert ölçeğinde olan hastalardan günlük olarak alınmıştır.

Her iki çalışmada da plasebo ile karşılaştırıldığında günde tek doz duloksetin 60 mg ve günde 2 kez 60 mg anlamlı olarak ağrıyı azaltmıştır. Bazı hastalardaki etki tedavinin ilk haftasında belirgindi. Her 2 aktif tedavi kollarındaki ortalama iyileşme farkı anlamlı bulunmamıştır. Duloksetinle tedavi edilen hastaların yaklaşık %65'ine karşılık plasebo ile tedavi edilen hastaların %40'ında en az %30 ağrı azaldığı belirtilmiştir. En az %50 ağrı azaltımına karşı gelen rakamlar sırasıyla %50 ve %26'dır. Hastanın tedavi sırasında somnolans yaşayıp yaşamaması açısından klinik cevap oranları (ağrıda %50 veya daha fazla gelişim) analiz edilmiştir. Somnolans yaşamayan hastalarda klinik cevap duloksetinle tedavi edilenlerde %47 iken plasebo ile tedavi edilenlerde %27 bulunmuştur. Somnolans yaşayan hastalarda klinik cevap oranı duloksetinle %60 iken plasebo ile %30'dur. 60 günlük tedavi süresince ağrıda %30 azalma göstermeyen hastalar tedavi uzatıldığında bu düzeye erişememektedir.

Açık etiketli uzun-süreli kontrolsüz çalışmada 8 haftalık günde tek doz duloksetin 60 mg'la akut tedavi alan hastalardaki ağrı azalması ilave 6 aylık sürede ölçülen 24 saatlik Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ortalama ağrı öğesindeki değişiklikle korunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Duloksetin tek enantiyomer olarak uygulanır. Duloksetin konjugasyondan sonra büyük oranda oksidatif enzimlerle (CYP1A2 ve polimerik CTP2D6) metabolize olur. Duloksetinin farmakokinetiği kısmen cins, yaş, sigara içme durumu ve CYP2D6 metabolizasyonu durumuna bağlı olarak denekler arası değişkenlik (genellikle %50-60) gösterir.

Emilim

Duloksetin oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) doz alındıktan 6 saat sonra ulaşarak iyi emilir. Duloksetinin mutlak oral biyoyararlanımı %32-%80 (ortalama %50) arasındadır. Yiyecekler pik konsantrasyona ulaşıncaya kadar geçen süreyi 6 saatten 10 saate çıkarır ve emilim miktarını (yaklaşık %11) azaltır. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamı yoktur.

Dağılım:

Duloksetin insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır. Duloksetin albumin ve alfa-1 asit glikoproteinlerine bağlanır. Protein bağlanması böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez.

Biyotransformasyon

Duloksetin büyük oranda metabolize olur ve metabolitler başlıca idrarla atılır. Sitokrom P450-2D6 ve 1A2 iki majör metabolit olan 4-hidroksi duloksetinin glukuronid konjugatı ve 5-hidroksi 6-metoksi duloksetinin sülfat konjugatının oluşumunu katalize ederler. *In vitro* çalışmalara göre duloksetinin dolaşımdaki metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. CYP2D6 yönünden zayıf metabolize eden hastalarda duloksetinin farmakokinetiği özel olarak araştırılmamıştır. Sınırlı veriler bu hastalarda duloksetin plazma düzeylerinin yüksek olduğu bilgisini vermektedir.

Eliminasyon

Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 8-17 saat (yaklaşık 12 saat) arasıdır. İntravenöz doz sonrası duloksetinin plazma klerensi 22 L/sa - 46 L/sa (ort. 36 L/sa) arası değişmektedir. Oral dozdan sonra görünen plazma klerensi 33-261 L/sa (ort.101 L/sa) arasında değişmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet

Kadınlar ve erkekler arasındaki (kadınlarda plazma klerensi yaklaşık %50 daha düşük) farmakokinetik farklılıklar tespit edilmiştir. Klerensteki örtüşmeye dayanarak cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar kadın hastalarda düşük doz önerilmesini haklı çıkarmaz.

Yaş

Değişikliklerin boyutu doz ayarlaması için yeteri kadar haklı çıkarmadığı halde daha genç ve yaşlı kadınlarda (≥65 yaş) farmakokinetik farklılıklar tespit edilmiştir (EAA %25 daha yüksek ve yarı ömrü %25 daha uzun). Genel bir tavsiye olarak yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2. ve 4.4.).

Böbrek Yetmezliği

Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastalarının sağlıklı deneklere oranla duloksetin C_{maks} ve EAA değerleri 2 katı yüksektir. Hafif veya orta derecedeki böbrek yetmezliği olan hastaların duloksetin farmakokinetik verileri sınırlıdır.

Karaciğer Yetmezliği

Orta derece karaciğer hastalığı (Child Pugh Sınıf B) duloksetin farmakokinetiğini etkiler. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında orta derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda duloksetinin görünür plazma klerensi %79 düşük, görünür terminal yarı ömrü 2-3 kat uzun ve EAA 3.7 kat yüksektir.

Duloksetinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği hafif veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Emziren anneler

En az 12 hafta post-partum (loğusa) olan 6 hastada duloksetinin dağılımı incelenmiştir. Duloksetin anne sütünde tespit edilmiştir ve anne sütündeki kararlı-durum konsantrasyonları plazmadakinin dörtte biri kadardır. Günde 2 kez 40 mg dozda verildiğinde anne sütündeki duloksetin miktarı yaklaşık 7 µg/gün dür. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yapılan bir dizi standart test sonucu duloksetinin genotoksik olmadığı ve sıçanlarda da karsinojenik olmadığı bulunmuştur.

Karsinojenik etki:

Sıçanlarda yapılan karsinojenik çalışmada diğer histopatolojik değişikliklerin yokluğunda karaciğerde çoklu çekirdekli hücreler görülmüştür. Altta yatan mekanizma ve klinik ilişkisi bilinmemektedir. 2 yıl boyunca duloksetin uygulanan dişi farelerde yalnız yüksek dozda (144 mg/kg/gün) hepatoselüler adenomların ve karsinomların insidansında artış meydana gelmiştir, fakat bunlar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sekonder olarak değerlendirilmiştir. Fare verilerinin insanla ilişkisi bilinmemektedir.

Fertilite Üzerindeki Etkisi:

Çiftleşmeden önce ve çiftleşme sırasında ve erken gebelikte duloksetin (45 mg/kg/gün) uygulanan dişi sıçanlarda maternal yiyecek alımında ve vücut ağırlığında düşme, östrus siklusu bozulması, canlı doğum indisinin ve döl sağkalımının azalması ve sistemik maruziyet

düzeylerinde döl büyüme geriliğinin daha çok maksimum klinik maruziyette (EAA) olduğu tahmin edilmektedir. Tavşanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmasında maksimum klinik maruziyetin (EAA) altında olan sistemik maruziyet düzeylerinde yüksek insidansta kardiyovasküler ve iskelet malformasyonları gözlenmiştir. Duloksetinin değişik tuzlarının yüksek dozlarında yapılan diğer çalışmada malformasyonlar gözlenmemiştir. Sıçanlarda yapılan prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında duloksetin yavrularda maksimum klinik maruziyet (EAA) altında advers davranışsal etkileri indüklemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Şeker pelletleri, polisorbat 80, krospovidon, hidroksipropil metilselüloz, metilen klorür, talk, hipromelloz asetat süksinat, trietil sitrat, izopropil alkol

Kapsül kabuğunun bileşimi:

Siyah demir oksit, FD&C kırmızı 3, FD&C mavi 2, titanyum dioksit, jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister ambalajlarda 28 kapsül içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Akpınar Mah. Kanuni Cad.
No: 6 Sancaktepe/İstanbul

Tel : (0216) 564 80 00
Faks : (0216) 398 93 23

8. RUHSAT NUMARASI

2014/148

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 19.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ