

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DUXET 60 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 60 mg duloksetin'e eşdeğer miktarda enterik kaplı duloksetin hidroklorür pelletleri içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kristal şeker.....17,22 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak yeşil gövde / Opak lacivert kapak No:1 sert jelatin kapsüller içerisinde beyaz-kreme yakın pelletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DUXET, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, majör depresif bozukluk (MDB), diyabetik periferik nöropatik ağrı (DPNA) ve genel anksiyete bozukluğu (GAB) tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç tedavisi

Majör depresif bozukluk (MDB)

DUXET yemeklerden bağımsız olarak, günde 60 mg dozda (günde bir kez 60 mg olarak) uygulanmalıdır. Günde 60 mg üzerindeki dozların ek bir yarar sağladığına dair bir bulgu mevcut değildir.

Diyabetik periferik nöropatik ağrı (DPNA)

DUXET, öğünleri dikkate almaksızın günde bir kez 60 mg uygulanabilir.

Günde 120 mg dozun güvenli ve etkin olduğu gösterilmesine karşın, 60 mg'ın üzerindeki dozların ek yarar sağladığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır ve daha yüksek dozlar kesinlikle daha az tolere edilmektedir. Tolerabilitenin sorun olduğu hastalar için, daha düşük başlangıç

dozu düşünülebilir. Diyabet, sıklıkla böbrek hastalığı ile komplike olduğu için, daha düşük başlangıç dozu olmalı ve böbrek bozukluğu olan hastalarda doz aşamalı olarak artırılmalıdır.

Genel anksiyete bozukluğu (GAB)

Hastaların çoğu için, önerilen başlangıç dozu, öğünleri dikkate almaksızın günde bir kez uygulanan 60 mg DUXET'tir. Bazı hastalarda, bir hafta süreyle günde bir kez 30 mg başlangıç dozu uygulanarak hastanın ilacını günde bir kez 60 mg'a çıkarmadan önce ilaca uyum sağlanmasına olanak sağlanabilir. Ne var ki, doz günde bir kez 60 mg üzerine çıkarılmak istenirse, artış günde bir kez 30 mg ile yapılmalıdır. Günde 120 mg üzerindeki dozların güvenliliği yeterli bir biçimde değerlendirilmemiştir.

İdame tedavi

Majör depresif bozukluk

Majör depresyonun akut ataklarında farmakolojik tedaviye genellikle en az birkaç ay ya da daha uzun bir süre boyunca devam edilmesi gerektiği düşünülmektedir. DUXET kullanan hastalarda tedavinin ne kadar sürdürülmesi gerektiği sorusunu yanıtlamak için yeterli veri bulunmamaktadır. Hastalar idame tedavisine duyulan gereksinimin ve bu tedavideki uygun dozun belirlenmesi için, düzenli aralıklarla yeniden değerlendirilmelidir.

Diyabetik periferik nöropatik ağrı

Diyabetik nöropatik ağrının ilerlemesi oldukça değişken ve tedavisi ampirik olduğu için, DUXET'in etkinliği kişi bazında değerlendirilmelidir. 12 haftanın ötesinde etkinlik plasebo kontrollü çalışmalarda sistematik olarak araştırılmamıştır fakat bir yıllık açık etiketli güvenlik çalışması yapılmıştır.

Genel anksiyete bozukluğu

Genel anksiyete bozukluğu genellikle kronik bir patoloji olarak bilinir. DUXET'in 10 haftadan daha uzun sürelerde GAB için uzun süreli etkinliği kontrollü çalışmalarda sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Uzun dönemler için DUXET kullanmayı seçen doktor ilacın hastada uzun süredeki yararını belli dönemlerde değerlendirmelidir.

Uygulama şekli:

DUXET oral yol ile alınır.

DUXET bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli veya ezilmemeli, içeriği yiyecekler üzerine serpilmemeli veya sıvılarla karıştırılmamalıdır. Tüm bunlar enterik (bağırsakta çözünen) kaplamayı etkileyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

DUXET son-dönem böbrek hastalığı bulunan (diyaliz gerektiren) veya ağır böbrek yetmezliği bulunan (tahmini kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) hastalarda kullanılmamalıdır. (bkz. bölüm 5 "Farmakolojik özellikleri").

DUXET karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 5 "Farmakolojik özellikleri" ve bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemler").

Pediyatrik Popülasyon:

Çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanımı: Duloksetin ile pediyatrik popülasyonda klinik çalışma yapılmamıştır. DUXET çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanılmamalıdır.

Geriatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalar için yaşa bakarak bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Tüm ilaçlarla olduğu gibi, yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır. Dozajı 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 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Gebe bir kadını üçüncü trimester sırasında DUXET ile tedavi ederken, hekim tedavinin potansiyel riskleri ve yararlarını dikkatle göz önüne almalıdır. Hekim üçüncü trimesterde DUXET'i azaltarak kesmeyi düşünebilir.

Emziren anneler:

En az 12 haftalık post-partum (loğusa) dönemde olan 6 hastada duloksetinin dağılımı incelenmiştir. 3,5 gün süreyle günde iki kez 40 mg duloksetin verilmiştir. Laktasyon duloksetinin 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 güvenliği bilinmediği için DUXET emziren kişilere önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Tedavinin kesilmesi:

DUXET ve diğer SSRI ve SNRI'ların kesilmesi ile ilişkili semptomlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", Önlemler). Tedaviyi keserken, hastaların bu semptomlar açısından izlenmeleri gerekir. Mümkün olduğunca, aniden kesmek yerine, dozun tedricen azaltılması önerilmektedir. 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.

DUXET'ten monoamin oksidaz inhibitörüne geçiş ya da monoamin oksidaz inhibitöründen DUXET'e geçiş

MAOI tedavisi kesildikten sonra DUXET tedavisine başlamak için en az 14 gün beklenmelidir.

Ayrıca, DUXET tedavisi kesildikten sonra MAOI tedavisine başlamak için en az 5 günlük süre geçmesine izin verilmelidir (bkz. bölüm 4.3 "Kontrendikasyonlar" ve bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

4.3. Kontrendikasyonlar

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

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI) kullanan hastalarda eşzamanlı duloksetin kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

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

Kontrol edilemeyen yüksek arteriyel tansiyonlu hastalarda hipertansif kriz oluşturması riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

Ciddi böbrek bozukluğu olanlarda 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 edenlerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Çocuk ve ergenlerde intihar eğilimi: Bir çocuk veya ergende DUXET veya başka bir antidepresan kullanmayı düşünen doktor bu risk (intihar eğilimi) ile klinik gereklilik arasındaki dengeyi gözetmelidir. Aileler ve bakıcılar, yakından gözlem ve tedaviyi yürüten hekimle yakın iletişim gerekliliği konusunda uyarılmalıdır. DUXET pediatrik hastalarda kullanmak üzere onaylanmamıştır.

Klinik kötüleme ve intihar riski: Majör depresif bozukluğu (MDB) bulunan hem yetişkin, hem de pediatrik hastalar antidepresan ilaç alıp, almadıklarından bağımsız olarak depresyonlarında kötüleme ve/veya intihar düşünce ve davranışlarının (intihar eğilimi) veya davranışlarında alışılmadık değişikliklerin ortaya çıkması ile karşı karşıya kalabilirler ve bu risk belirgin bir remisyon ortaya çıkıncaya dek devam edebilir. İntihar, depresyon ve bazı başka psikiyatrik hastalıklarda bilinen bir risk faktörüdür ve bu hastalıklar intiharın oluşmasında en güçlü tahmin unsurudur. Tedavinin ilk evrelerinde antidepresanların belli bazı hastalarda depresyonun kötüleşmesi ve intihar eğiliminin ortaya çıkmasında rolü olabileceği yönünde uzun süredir var olan bir kaygı mevcuttur.

Antidepresan ilaçlar (SSRI'lar ve diğerleri) ile yapılan kısa süreli plasebo kontrollü çalışmaların birleştirilmiş analizleri majör depresif bozukluğu (MDB) ve diğer psikiyatrik bozukluğu olan çocuk, ergen ve genç yetişkinlerde (18-24 yaş arası) bu ilaçların intihar düşünce ve davranışlarını artırdığı gösterilmiştir. 24 yaş sonrası yetişkinlerde antidepresanların plasebo ile karşılaştırmalı kısa süreli çalışmalarda intihar riskini artırmadığı

gösterilmiş, 65 yaş ve üzeri yaşlılarda ise plasebo ile karşılaştırılan antidepresanlarla intihar riskinde azalma görülmüştür.

Majör depresif bozukluk (MDB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve diğer psikiyatrik bozuklukları bulunan çocuk ve ergenlerde yapılan plasebo-kontrollü çalışmaların toplu analizinde kısa dönemli 24 çalışmada 4400 hastada incelenen 9 antidepresan ilaç (SSRI'lar ve diğerleri) dahil edilmiştir. MDB ve diğer psikiyatrik bozuklukları bulunan yetişkinlerde yapılan plasebo-kontrollü çalışmaların toplu analizine toplam 295 kısa dönemli çalışmada (medyan süre 2 ay) 77000 hastada incelenen 11 antidepresan ilaç ilave edilmiştir. İlaçlar arasında intihar davranışı riski bakımından oldukça fazla değişkenlik bulunmuştur ancak tüm incelenen ilaçlarda genç hastalarda intihar davranışında artış eğilimi görülmüştür. Farklı endikasyonlarda mutlak intihar davranışı riski bakımından fark vardır ve MDB ile yüksek insidans gözlenmiştir. Ancak (plaseboya karşı ilaç) risk farklılıkları tüm endikasyonlarda yaş sınıfları boyunca stabildir. Bu risk farklılıkları (tedavi edilen 1000 hasta başına intihar davranışı gösteren olgu sayısında ilaç plasebo farklılıkları) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1:

Yaş Aralığı	Tedavi edilen 1000 hasta başına intihar davranışı gösteren olgu sayısında ilaç-plasebo farklılıkları
	Plaseboya göre artış
<18 yaş	14 ek olgu
18-24	5 ek olgu
	Plaseboya göre azalma
25-64	1 daha az olgu
≥65	6 daha az olgu

Pediyatrik çalışmaların hiçbirisinde intihar ortaya çıkmamıştır. Yetişkin çalışmalarında intihar vardır ancak sayı intihar üzerinde ilacın etkisine ilişkin sonuca varılacak düzeyde olmamıştır. Uzun dönemli, yani birkaç aydan daha uzun süre kullanım ile intihar davranışının artıp artmadığı bilinmemektedir. Ancak, depresyonlu yetişkinlerde yapılan plasebo kontrollü idame çalışmalarında antidepresan kullanımının depresyon nüksünü ertelediğine ilişkin çok fazla kanıt elde edilmiştir.

Herhangi bir endikasyon nedeniyle antidepresanlarla tedavi edilen tüm pediyatrik hastalar klinik kötüleşme, intihar eğilimi ve davranışlardaki alışılmamış değişiklikler açısından özellikle de bir ilaç tedavisi uygulamasının ilk birkaç ayı boyunca veya doz değişiklikleri sırasında, ister artırma, ister azaltma olsun, yakından gözlenmelidir.

Majör depresif bozukluk ve yanı sıra diğer psikiyatrik ve psikiyatrik-olmayan endikasyonlar nedeni ile antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan yetişkin ve pediyatrik hastalarda anksiyete, ajitasyon, panik atak, uykusuzluk, iritabilite, saldırganlık, agresiflik, impulsivite, akatizi (psikomotor huzursuzluk), hipomani ve mani semptomları bildirilmiştir. Her ne kadar bu semptomların ortaya çıkışı ve depresyonun kötüleşmesi ve/veya intihara yönelik dürtülerin ortaya çıkışı arasında nedensel bir ilişki kurulmamışsa da, bu tür semptomların oluşmakta olan intihar eğiliminin öncü işaretlerini temsil edebileceği yolunda kaygılar mevcuttur.

Depresyonları sürekli olarak kötüye giden veya intihar eğiliminin veya depresyonun kötüleşmesi veya özellikle de şiddetli, ani ortaya çıkışlı veya hastanın mevcut semptomlarının bir parçası olmayan intihar eğilimi habercisi olabilecek semptomların ortaya çıktığı gözlenen

hastalarda ilacın kesilmesi de dahil olmak üzere, tedavi rejiminin değiştirilmesi gerektiği göz önüne alınmalıdır.

Tedaviyi kesme kararı alınmışsa ilaç uygulaması, aniden kesmenin belli semptomlara neden olabileceği unutulmadan, mümkün olduğunca hızla tedricen azaltılarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”).

Majör depresif bozukluk ve yanı sıra psikiyatrik ve psikiyatrik-olmayan diğer endikasyonlar nedeni ile antidepresanlar ile tedavi edilmekte olan pediatrik hastaların aile ve bakıcıları hastaların ajitasyon, iritabilite, davranışlarda alışılmadık değişiklikler ve yukarıda tanımlanan diğer semptomların ortaya çıkması ve yanı sıra intihar eğilimlerinin ortaya çıkmasının izlenmesi ve bu tür semptomları derhal sağlık görevlilerine bildirme gerekliliği konusunda uyarılmalıdırlar. Bu tür bir izlemenin aile ve bakıcılar tarafından günlük gözlemi içermesi gerekir. İyi hasta bakımı ile tutarlı olarak, DUXET reçeteleri aşırı doz riskini azaltmak için en düşük kapsül miktarında yazılmalıdır. Depresyon tedavisi gören yetişkinlerin aile ve bakıcıları da aynı şekilde uyarılmalıdır.

Hastaların bipolar bozukluk açısından taranması: Bir majör depresif epizod bipolar bozukluğun ilk ortaya çıkış şekli olabilir. Genel olarak (her ne kadar kontrollü çalışmalarla gösterilmemişse de) böyle bir epizodun yalnızca antidepresan ile tedavi edilmesinin bipolar bozukluk riski altındaki hastalarda bir karışık/manik epizodun ortaya çıkması olasılığını artırabileceğine inanılmaktadır. Yukarıda tanımlanan semptomlardan herhangi birinin böyle bir dönüşümü temsil edip, etmediği bilinmemektedir. Bununla beraber, bir antidepresan ile tedaviye başlamadan önce, depresif semptomları bulunan hastalar bipolar bozukluk riski altında olup olmadıklarını belirlemek için yeterli şekilde taranmalıdır; böyle bir tarama intihar, bipolar bozukluk ve depresyon aile öyküsünü de içeren detaylı psikiyatrik öyküyü kapsamalıdır.

DUXET’in bipolar depresyon tedavisinde kullanmak için onaylanmamış olduğu dikkate alınmalıdır.

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI’ler): Bir monoamin oksidaz inhibitörüyle birlikte bir serotonin geri alım inhibitörü kullanan hastalarda hipertermi, rijidite, miyoklonus, otonomik instabiliteyle birlikte vital bulgularda hızlı iniş çıkışlar, aşırı ajitasyondan başlayıp delirium ve komaya kadar uzanabilen mental durum değişiklikleri dahil olmak üzere ciddi ve kimi zaman ölümle sonuçlanan reaksiyonlar bildirilmiştir. Kısa süre önce serotonin geri alım inhibitörüyle gerçekleştirilen tedaviyi kesip bir MAOI’ye başlayan hastalarda da bu tür reaksiyonlarla karşılaşılmuştur. Bazı vakalarda nöroleptik malign sendromuna benzeyen bir klinik tablo görülmüştür. İnsanlarda ya da hayvanlarda, duloksetin ile MAOI’lerin birlikte kullanımının etkileri araştırılmamıştır. Bu nedenle, duloksetinin hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe eden bir ilaç olduğu dikkate alınarak, bir MAOI ile birlikte kullanılması ya da MAOI tedavisinin kesilmesini izleyen ilk 14 gün içerisinde kullanılması önerilmemektedir. Duloksetinin yarı ömrü göz önüne alındığında, MAOI tedavisine geçmek için duloksetin tedavisinin bitiminden sonra en az 5 gün beklenmelidir.

Serotonin sendromu: DUXET tedavisi dahil SSRI ve SNRI’lar ile tedavi sırasında özellikle serotonerjik (triptanlar dahil) ilaçlar ve serotonin metabolizmasını bozan ilaçlar (MAOI’ler dahil) ile eş zamanlı kullanım durumunda, potansiyel olarak yaşamı tehdit edici olan serotonin sendromu ortaya çıkabilir. Serotonin sendromunda mental durum değişiklikleri (örn.

ajitasyon, halüsinasyon, koma), otonom instabilite (örn. taşikardi, değişken kan basıncı, hipertermi), nöromusküler sapmalar (örn. hiperrefleksi, inkoordinasyon) ve/veya gastrointestinal belirtiler (örn. bulantı, kusma, ishal) ortaya çıkabilir. DUXET'in MAOI'ler ile depresyonu tedavi amacıyla eş zamanlı kullanılması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 "Kontrendikasyonlar). DUXET'in bir 5-hidroksitriptamin reseptörü agonisti (triptan) ile eş zamanlı tedavide uygulanma klinik endikasyonu varsa, özellikle tedavi başlangıcında ve doz artışları sırasında hastaların dikkatlice gözlenmesi önerilir. DUXET'in serotonin prekürsörleri (örn. triptofan) ile eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir.

DUXET yardımcı madde olarak kristal şeker içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi (örneğin glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Önlemler:

Genel

Hepatotoksite: DUXET serum transaminaz düzeylerinin yükselme riskini artırır. Karaciğer transaminaz yükselmeleri duloksetin ile tedavi edilen hastaların %0.4'ünün (31/8454) tedaviyi bırakmasına neden olmuştur. Bu hastalarda, transaminaz yükselmelerinin tespitine dek geçen medyan süre yaklaşık iki ay olmuştur. MDB'da yapılan kontrollü çalışmalarda, alanin transaminazda (ALT) normalin üst sınırının >3 katına dek yükselmeler duloksetin ile tedavi edilen hastaların %0.9'unda (8/930) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0.3'ünde (2/652) ortaya çıkmıştır. Tüm endikasyonlardaki plasebo-kontrollü çalışmalardaki tüm hasta grubunda, ALT'de normalin üst sınırının >3 katına dek yükselmeler duloksetin ile tedavi edilen hastaların %1'inde (39/3732) görülürken, plasebo ile tedavi edilen hastaların %0.2'sinde (6/2568) görülmüştür.

Sabit dozla yapılan plasebo-kontrollü çalışmalarda, ALT ve AST'nin sırasıyla normalin üst sınırının >3 katı ve normalin üst sınırının >5 katına yükselmesinde bir doz-yanıt ilişkisi bulgusu saptanmıştır. Pazarlama sonrası raporlarında birlikte sarılık bulunan ya da bulunmayan karın ağrısı, hepatomegali ve transaminazların normalin üst sınırının 20 katından daha fazlasına çıkması ile karakterize hepatit olguları tanımlanmıştır ve bu durum, mikst veya hepatoselüler karaciğer hasarı paternini yansıtmaktadır. Transaminaz düzeylerinde minimal artış olan kolestatik sarılık olguları da bildirilmiştir. Tıkanma bulgusu olmaksızın; serum transaminaz düzeylerinin birlikte yükselmesi genel olarak ağır karaciğer hasarının önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Üç duloksetin hastasında transaminazlar ve bilirubin yükselmesi, ancak beraberinde obstrüktif bir süreç düşündüren alkalen fosfataz yükselmesi de göstermiştir; bu hastalarda ağır alkol kullanımı bulguları mevcut olup, bu durum bu anormalliklerin görülmesine katkıda bulunmuş olabilir.

Plasebo ile tedavi edilen iki hastada da yüksek bilirubin ile birlikte transaminazda artış görülmüştür.

Pazarlama sonrası raporlarında kronik karaciğer hastalığı veya siroz bulunan hastalarda transaminaz, bilirubin veya alkalen fosfataz artışı bildirilmiştir. Duloksetine ve alkolün karaciğer hasarı yapmak üzere etkileşimde bulunabileceği veya duloksetinin önceden var olan karaciğer hastalığını ağırlaştırabileceği bilindiği için, normalde oldukça fazla alkol kullanan veya kronik karaciğer hastalığı lehine kanıt bulunan hastalara DUXET reçete edilmemelidir.

Ortostatik hipotansiyon ve senkop: Terapötik duloksetin dozlarında ortostatik hipotansiyon ve senkop bildirilmiştir. Senkop ve ortostatik hipotansiyon tedavinin ilk haftasında ortaya çıkma eğilimindedir fakat yine de özellikle doz artışlarından sonra her zaman ortaya çıkabilir. Kan basıncı düşüş riski ortostatik hipotansiyonu indükleyecek (antihipertansif ilaçlar gibi) eş zamanlı ilaçlar veya güçlü CYP1A2 inhibitörleri alan hastalarda ve günde 60 mg üzerinde duloksetin alanlarda daha fazladır. Duloksetin tedavisi sırasında semptomatik hipotansiyon ve/veya senkop yaşayan hastalarda ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Kan basıncı üzerindeki etki: Klinik çalışmalarda tüm endikasyonlarda, plaseboya nazaran duloksetin tedavisi sistolik kan basıncında 2.1 mmHg ve diyastolik kan basıncında 2.3 mmHg'ye kadar ortalama artışlar ile ilişkili bulunmuştur. Sürekli (3 ardışık ziyaret) kan basıncı artışı sıklığı bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Duloksetinin supratrapötik dozlarda hızlı doz titrasyonu sonucunda kan basıncı üzerindeki etkileri dahil çeşitli parametreler üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir klinik farmakoloji çalışmasında günde iki kez 200 mg doza kadar sırt üstü durumda ölçülen kan basıncında artış gözlenmiştir. En yüksek 200 mg dozda, doz verildikten 12 saat sonrasına kadar, ortalama nabız hızında 5.0 – 6.8 bpm (atım/dakika) ve ortalama kan basıncında 4.7 – 6.8 mmHg (sistolik) ve 4.5 – 7 mmHg (diyastolik) artış gözlenmiştir.

Kan basıncı tedavi başlatılmadan önce ve tedavi boyunca da periyodik olarak ölçülmelidir (bkz. bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar” ve bölüm 4.8 “İstenmeyen etkiler”, Vital bulgu değişiklikleri)

Mani/hipomani aktivasyonu: Majör depresif bozukluğu bulunan hastalarla gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmalarda, mani ya da hipomani aktivasyonu bildirilen hastaların oranı duloksetin gruplarında %0.1 (2/2327) ve plasebo gruplarında %0.1 (1/1460) olarak belirlenmiştir. DPNA ve GAB plasebo kontrollü çalışmalarda mani veya hipomani aktivasyonu bildirilmemiştir. Majör depresif bozuklukta etkili olan diğer ilaçlarla tedavi edilen hastaların küçük bir bölümünde mani/hipomani aktivasyonu bildirilmiştir. Bu ilaçlarda olduğu gibi, mani öyküsü bulunan hastalarda duloksetin dikkatlice kullanılmalıdır.

Epileptik nöbetler: Epilepsisi olan hastalarda duloksetin sistemik olarak değerlendirilmemiş ve bu gibi hastalar klinik çalışmalardan çıkartılmıştır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda, nöbet/konvülsiyon gelişen hasta sıklığı duloksetin grubunda %0.04 (3/8504) ve plasebo grubunda %0.02 (1/6123) olarak bulunmuştur. DUXET nöbet bozukluğu öyküsü bulunan hastalarda dikkatle reçete edilmelidir.

Hiponatremi: Hiponatremi (bazıları serum sodyum düzeyinin 110 mmol/l'nin altına düşen) olguları bildirilmiş ve DUXET kesildikten sonra geriye döndüğü görülmüştür. Bazı olgular muhtemelen uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromuna (SIADH) bağlıdır. Bu olayların çoğunluğu yaşlı veya diüretik alan veya başka türlü hacim azalması yaşamış hastalarda görülmektedir.

Kontrollü dar açılı glokom: Klinik çalışmalarda, duloksetinin midriyazis riskini artırdığı bulunmuştur; bu nedenle kontrollü dar açılı glokom vakalarında dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar”).

DUXET ile tedavinin kesilmesi: Duloksetin alan hastalarda tedavinin kesilmesine bağlı belirtiler sistematik olarak değerlendirilmiştir. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarında tedavinin ani ya da aşamalı kesilmesini takiben % 1 veya daha yüksek oranda veya plaseboya göre anlamlı derecede daha yüksek ortaya çıkan semptomlar: Sersemlik, bulantı, baş ağrısı,

parestezi, yorgunluk, kusma, iritabilite, kabus, uykusuzluk, ishal, anksiyete, hiperhidroz ve baş dönmesidir.

Diğer SSRI'lar ve SNRI'ların (serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri) kullanıma girmesiyle birlikte, bu ilaçların kesilmesi, özellikle de aniden kesilmesi sonrasında, aşağıdakileri içeren spontan advers olay bildirimleri olmuştur: disforik mizaç, iritabilite, ajitasyon, sersemlik, duyuusal bozukluklar (örn. elektrik çarpması hissi gibi pareteziler), anksiyete, konfüzyon, baş ağrısı, letarji, emosyonel labilite, uykusuzluk, hipomani, kulak çınlaması ve nöbetler. Her ne kadar bu olaylar genel olarak kendiliğinden geçse de, bazılarının şiddetli olduğu bildirilmiştir.

DUXET tedavisi kesilirken, hastalar bu semptomlar açısından izlenmelidir. Mümkün olan durumlarda aniden kesmek yerine, dozun tedricen azaltılması önerilmektedir. Duzun 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 (bkz. bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Eşlik eden hastalığı bulunan kişiler: Eşlik eden sistemik hastalığı bulunan kişilerde duloksetin ile klinik deneyim sınırlıdır. Gastrik motilite değişikliklerinin, duloksetinin enterik kaplamasının stabilitesi üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Duloksetin asidik ortamda hızla naftole hidrolize olduğu için, midenin boşalmasını yavaşlatan hastalıklarda (örn. bazı diyabetlilerde) duloksetin kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilir.

Yakın geçmişte miyokard enfarktüsü ya da stabil olmayan kalp hastalığı öyküsü bulunan kişilerde duloksetin kullanımına ilişkin sistematik değerlendirme yapılmamıştır. Bu hastalıkları bulunan kişiler ürünün pazarlama öncesinde geçirildiği testlerde, klinik çalışmalardan genellikle çıkarılmıştır.

DPNA çalışmalarında gözleendiği üzere, duloksetin tedavisi diyabetik bazı hastalarda glisemik kontrolü kötüleştirmektedir. Diyabetik periferik nöropati ile ilişkili nöropatik ağrıyı tedavi için duloksetin tedavisinin araştırıldığı üç klinik çalışmada, diyabetin ortalama süresi 12 yıl, ortalama çalışma başlangıcı açlık kan glukozu 176 mg/dl ve ortalama çalışma başlangıcı hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi %7.8 olmuştur. Bu çalışmalardaki 12 haftalık akut tedavi fazlarında, duloksetin plaseboya nazaran ortalama açlık kan glukoz düzeyinde küçük bir artış ile ilişkili bulunmuştur. 52 haftaya kadar uzayan bu çalışmaların uzatma fazlarında, ortalama glukoz duloksetin grubunda 12 mg/dl artmışken rutin bakım grubunda 1.5 mg/dl azalmıştır. Duloksetin grubunda HbA1c %0.5 ve rutin bakım grubunda %0.2 artmıştır.

Duloksetinin ve özellikle de metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarındaki yükselme son-dönem böbrek hastalığı (diyaliz gerektiren) bulunan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, DUXET son-dönem böbrek hastalığı bulunan veya ağır böbrek yetmezliği bulunan (kreatinin klerensi <30 mL/dakika) hastalar için önerilmemektedir (bkz. bölüm 5 "Farmakolojik Özellikler" ve bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda belirgin şekilde artmış duloksetine maruz kalma görülmekte olup, DUXET bu hastalara uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 5 "Farmakolojik Özellikler" ve bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Her ne kadar duloksetin alkolün neden olduğu mental ve motor beceri bozukluklarını artırmamaktaysa da, aşırı alkol alımı ile eş zamanlı olarak duloksetin kullanımı ağır karaciğer hasarı ile birliktelik gösterebilir. Bu nedenle, DUXET aşırı alkol kullanımı olan hastalara reçete edilmemelidir.

MDB'li hastalar DUXET tedavisi ile 1 ila 4 hafta içinde iyileşmeler hissedebilecek olsalar da, tedaviyi önerilen şekilde sürdürmeleri konusunda uyarılmalıdırlar.

Laboratuvar testleri

Önerilen özel bir laboratuvar testi bulunmamaktadır.

Çocuklarda kullanım

Pediyatrik hastalardaki etkinlik ve güvenilirlik belirlenmemiştir, kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri", Uyarılar). Çocuk ve ergenlerde DUXET kullanımı düşünülüyorsa potansiyel risklerin klinik ihtiyaç ile dengelenmesi düşünülmelidir.

Yaşlı hastalarda kullanım

Pazarlama öncesi duloksetinin MDB için gerçekleştirilen klinik çalışmalara katılan 2418 hastanın %5.9'u (143) 65 yaş ya da üzerinde olan hastalardır. DPNA pazarlama öncesi çalışmalara katılan 1074 hastanın %33'ü (357) 65 yaş ve üzerindedir. GAB'nin pazarlama öncesi klinik çalışmalarında genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerinin tespiti için yeterli sayıda 65 yaş ve üzerinde yaşlı hastalar dahil edilmemiştir. MDB ve DPNA çalışmalarında yaşlı hastalar ile daha genç olanlar arasında genel etkinlik ya da güvenilirlik düzeyi açısından belirgin bir fark saptanamamış ve klinik deneyime göre, yaşlı ve genç hastalardaki yanıt oranları arasında farklılık belirlenememiştir. Ancak yine de bazı yaşlı kimselerin ilaca karşı daha duyarlı olabilecekleri unutulmamalıdır. Diğer antidepresanlarda da görüldüğü gibi, duloksetin klinik olarak anlamlı hiponatremi vakalarıyla ilişkili bulunmuştur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer ilaçların duloksetini etkileme potansiyeli

Hem CYP1A2 hem de CYP2D6 duloksetin metabolizmasından sorumludur.

CYP1A2 inhibitörleri: Duloksetin güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında, erkek hastalarda (n=14) EAA yaklaşık olarak 6, C_{maks} yaklaşık olarak 2.5 katına yükselmiş ve duloksetin yarılanma ömrü yaklaşık olarak 3 katına çıkmıştır. CYP1A2 metabolizmasını inhibe eden diğer ilaçlar arasında simetidin ve kinolon ile siprofloksasin ve enoksasin gibi antimikrobiyal maddeler bulunmaktadır.

CYP2D6 inhibitörleri: CYP2D6 duloksetinin metabolizmasından sorumlu enzimlerden biridir; duloksetinin CYP2D6 üzerinde güçlü inhibisyona yol açan ilaçlarla birlikte kullanılması beklendiği üzere konsantrasyonlarını artırır (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

CYP1A2 ve CYP2D6 ikili inhibisyonu: Kötü CYP2D6 metabolize edici olan olgulara (n=14) günde iki kez 40 mg duloksetin ile güçlü bir CYP1A2 inhibitörünün eşzamanlı olarak uygulanması duloksetinin EAA ve C_{maks} değerinde 6 kat artışa neden olmuştur.

Benzodiazepin grubu ilaçlar ile çalışma

Lorazepam: Kararlı durum koşullarında duloksetinin (12 saatte bir 60 mg) ve lorazepamın (12 saatte bir 2 mg) birlikte uygulanması duloksetinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkide bulunmamıştır.

Temazepam: Kararlı durum koşullarında duloksetinin (20 mg) ve temazepamın (30 mg) birlikte uygulanması duloksetinin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkide bulunmamıştır.

Duloksetinin diğer ilaçları etkileme potansiyeli

CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlar: *In vitro* ilaç etkileşim çalışmalarında, duloksetinin CYP1A2 aktivitesini indüklediği görülmüştür. Bu nedenle, enzim indüksiyonunu değerlendiren klinik çalışma gerçekleştirilmiş olmasa da, indüksiyon nedeniyle CYP1A2 substratlarının (örn. teofilin, kafein) metabolizmalarında bir artış beklenmez. *In vitro* çalışmalarda duloksetinin CYP1A2 izoformu inhibitörü olduğu anlaşılmıştır ve iki klinik çalışmada duloksetin (günde iki kez 60 mg) ile eş zamanlı uygulandığında teofilindeki ortalama (%90 güven aralığı) artışın %7 (%1-%5) ve %29 (%13-%27) olduğu saptanmıştır.

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar: Duloksetin CYP2D6 üzerinde orta düzeyde inhibisyona yol açar ve CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların EAA ve C_{maks} değerlerini yükseltir. Bu nedenle duloksetinin aynı izoenzim tarafından yoğun ölçüde metabolize edilen ve dar bir terapötik aralığa sahip olan ilaçlarla birlikte kullanımında çok dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

CYP2C9 tarafından metabolize edilen ilaçlar: Duloksetin CYP2C9’un *in vitro* enzim aktivitesini inhibe etmez. Bu nedenle, her ne kadar konuyla ilgili klinik çalışma yapılmamış olsa da duloksetinin CYP2C9 substratlarının metabolizmasını inhibe etmesi beklenmez.

CYP3A tarafından metabolize edilen ilaçlar: *In vitro* çalışmaların sonuçlarına göre, duloksetin CYP3A aktivitesini inhibe etmez ya da indüklemeyebilir. Bu nedenle, her ne kadar konuyla ilgili klinik çalışma yapılmamış olsa da, indüksiyon veya inhibisyon sonucuyla CYP3A substratlarının (örn. oral kontraseptifler ve diğer steroidler) metabolizmasını artırması ya da azaltması beklenmez.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen ilaçlar: *In vitro* çalışmaların sonucu, duloksetinin terapötik konsantrasyonlarda CYP2C19 aktivitesini inhibe etmediğini göstermektedir. Bu nedenle her ne kadar klinik çalışma yapılmamış olsa da CYP2C19 substratlarının metabolizmasının inhibisyonu beklenmemektedir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar

Duloksetin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı için, proteinlere yüksek oranda bağlanan başka bir ilacı kullanan hastalara duloksetin verilmesi, bu ilacın serbest konsantrasyonlarını artırabilir ve advers etkilere yol açabilir.

Duloksetinin klinik olarak anlamlı etkileşime girebileceği diğer ilaçlar

Alkol: Duloksetin ve etanol birkaç saat arayla uygulanıp, her ikisinin pik konsantrasyonlarının çakışması sağlandığında, duloksetinin alkolün mental ve motor beceriler üzerindeki olumsuz etkilerini artırmadığı bulunmuştur.

Duloksetin klinik çalışma veritabanında, duloksetin ile tedavi edilen üç hastada tıkanma bulgusu ile birlikte ALT ve total bilirubin yükselmeleri ile tespit edilen karaciğer hasarı görülmüştür. Önemli ölçüde eşlik eden etanol kullanımı vakaların her birinde mevcut olup, bu gözlenen anormalliklerin ortaya çıkışına katkıda bulunmuş olabilir (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

SSS üzerinde etkili ilaçlar: Duloksetinin primer etkilerini SSS üzerinde gösterdiği dikkate alınırsa, bu sistem üzerinde etkili diğer ilaçlarla birlikte kullanımı ya da bu ilaçların yerine kullanılması sırasında dikkatli olunmalıdır; bu uyarı, benzer etki mekanizmasına sahip olan diğer ilaçlarla birlikte kullanım için de geçerlidir.

Serotonerjik ilaçlar: DUXET dahil SSRI ve SNRI ilaçlarının etki mekanizmaları temelinde ve serotonin sendromu potansiyeli nedeniyle, DUXET triptanlar, linezolid (reversibl selektif olmayan MAOI olan bir antibiyotik), lityum, tramadol veya St. John’s Wort (*Hypericum perforatum*, sarı kantaron) gibi serotonerjik nörotransmitter sistemlerini etkileyebilecek diğer ilaçlar ile eş zamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır. DUXET’in diğer SSRI’lar, SNRI’lar veya triptofan ile eş zamanlı kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Triptanlar: SSRI ve triptan kullanımı ile serotonin sendromu geliştiğine ilişkin ender pazarlama sonrası raporlar vardır. DUXET’in bir triptan ile eş zamanlı uygulanmasını gerektiren klinik endikasyon varsa, özellikle tedaviye başlama zamanı ve doz artırımları zamanında hastanın dikkatli biçimde gözlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Gastrik asiditeyi etkileyen ilaçlarla etkileşim potansiyeli: DUXET’in enterik kaplaması, gastrointestinal pH değerinin 5.5’i aştığı bölgelere ulaşana kadar çözünmeye direnmesini sağlar.

Son derece asidik koşullarda, duloksetin enterik kaplama tarafından korunmadığında hidrolize olarak naftol oluşturabilir. Mide boşalması yavaş olan (örn. bazı diyabet hastaları) DUXET kullanan hastaların dikkatli olmaları önerilmektedir. Gastrointestinal pH değerini artıran ilaçlar, duloksetinin daha erken salıverilmesine neden olabilirler. Ancak, DUXET’in alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerle (51 mEq) ya da DUXET’in famotidin ile birlikte kullanımı, 40 mg’lık oral dozdan sonra emilimin hızını ya da miktarını etkilememiştir. Proton pompası inhibitörleriyle birlikte kullanımın duloksetinin emilimini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri: (bkz. bölüm 4.3 “Kontrendikasyonlar” ve bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

5-Hidroksitriptamin reseptör agonisti (triptan): Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI), Selektif Serotonin/Norepinefrin Geri Alım İnhibitörü (SNRI) grubu ilaçların, migren baş ağrısı olanlarda, 5- Hidroksitriptamin reseptör agonisti (5-HT_{1B/1D}) ile birlikte kullanımı serotonerjik sendroma neden olabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Duloksetinin insanlarda doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Doğum döneminde duloksetin, ancak potansiyel yararlar fetüsün 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

Hayvan üreme çalışmalarında duloksetinin embriyo/fetal ve postnatal gelişmede advers etkileri olduğu görülmüştür. Duloksetin organogenez dönemi sırasında gebe sıçan ve tavşanlara uygulandığında, 45 mg/kg/güne varan teratojenite bulgusu gözlenmemiştir (sıçanlarda, önerilen azami insan dozunun 7 katı [MRHD, 60 mg/kg] ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı; tavşanlarda MRHD'nin 15 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 7 katı). Bununla beraber bu dozlarda fetal ağırlıklar azalmış olup, etki-gözlenmeyen doz 10 mg/kg/gün olarak bulunmuştur (sıçanlarda, MRHD'nin 2 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun ~1 katı; tavşanlarda MRHD'nin 3 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 2 katı).

Gebe kadınlar ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışma olmadığından, duloksetin ancak hasta üzerine olacak potansiyel yarar fetüs üzerine olacak potansiyel riski dengelerse kullanılmalıdır.

DUXET gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Nonteratojenik Etkiler: Üçüncü trimesterin sonlarında SSRI'lar veya serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerine maruz kalan yeni doğanlarda uzun süreli hastanede kalış, solunum desteği ve tüple beslenmeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir. Bu tür komplikasyonlar hemen doğum sonrasında ortaya çıkabilir. Bildirilen klinik bulgular solunum sıkıntısı, siyanoz, apne, nöbetler, vücut ısısı oynamaları, besleme güçlükleri, kusma, hipoglisemi, hipotoni, hipertoni, hiperrefleksi, tremor, heyecanlılık, iritabilite ve sürekli ağlamayı içermiştir. Bu özellikler ya SSRI'lar ve SNRI'ların doğrudan toksik etkileri veya da muhtemelen bir ilaç kesilmesi sendromu ile uyumludur. Bazı vakalarda, klinik tablonun serotonin sendromu ile uyumlu olduğu dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"). Gebe bir kadını üçüncü trimester sırasında DUXET ile tedavi ederken, hekim tedavinin potansiyel riskleri ve yararlarını dikkatle göz önüne almalıdır (bkz. bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Laktasyon dönemi

Duloksetin ve/veya metabolitleri: Duloksetin ve/veya metabolitlerinin insan sütüne salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir, ancak duloksetin tedavisi sırasında emzirme önerilmemektedir.

Emziren annelerin durumlarını hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir.

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/gün'ün 7 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı) oral olarak uygulanan duloksetin çiftleşme veya fertilitayı değiştirmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Her türlü psikoaktif ilaç; yargılama becerisini, düşünme becerisini ve motor becerileri olumsuz etkileyebilir. Kontrollü çalışmalarda duloksetinin psikomotor performansı, kognitif fonksiyonları ya da belleği etkilemediği gösterilmiş olmasına karşın, sedasyona yol açma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle hastalar duloksetin tedavisi sırasında araç ve makine kullanımından (otomobil/araba kullanımı dahil) kaçınılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tablo 2, depresyon, genel anksiyete bozukluğu ve diyabetik periferik nöropatik ağrıda spontan raporlama ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (5075'i duloksetin ve 3164'ü plasebo kullanan 8239 toplam hastayı kapsamaktadır) gözlenen advers reaksiyonları vermektedir.

Duloksetin ile tedavi edilen hastalarda en yaygın raporlanan advers reaksiyonlar bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, somnolans, yorgunluk, uykusuzluk, baş dönmesi ve kabızlıktır. Ancak, yaygın görülen advers reaksiyonların büyük çoğunluğu hafif ile orta derecede olup tedavinin başlangıcında görülür ve çoğunlukla tedavi devam ettikçe azalır.

İstenmeyen yan etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 2: Advers reaksiyonlar

MEDRA Organ Sınıflandırması	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Sıklık bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Larenjit		
Bağışıklık sistemi bozuklukları			Aşırı duyarlılık		Anafilaktik reaksiyon
Endokrin bozuklukları				Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme bozuklukları		İştah azalması	Hiperglisemi (özellikle diyabetik hastalarda rapor edilmiştir)	Dehidrasyon Hiponatremi	SIADH*
Psikiyatrik bozukluklar	Uykusuzluk (%10.4)	Ajitasyon Libido azalması Anksiyete Anormal orgazm Anormal rüyalar Uyku	Bruksizm Oryantasyon bozukluğu Apati	Mani Halüsinasyon	İntihar düşüncesi İntihar davranışı ¹

		bozukluğu			
Sinir sistemi bozukluğu	Baş ağrısı (%15.3) Somnolans (%10.9) Baş dönmesi (%10.3)	Tremor Parestesi Disguzi Letarji	Asabiyet Dikkat bozukluğu Diskinezi Düşük uyku kalitesi	Miyoklonus Konvülsiyon	Serotonin sendromu Ekstrapirami dal semptomlar Akatizi Psikomotor huzursuzluk
Göz bozuklukları		Bulanık görme	Midriyazis Görme bozukluğu	Glokom	
Kulak ve iç kulak bozuklukları		Kulak çınlaması	Vertigo Kulak ağrısı		
Kardiyak bozukluklar		Palpitasyon	Taşikardi		Supraventrik üler aritmi, başlıca atriyal fibrilasyon
Vasküler bozukluklar		Kızarma	Kan basıncında artış Periferal soğukluk Ortostatik hipotansiyon ² Senkop ³		Hipertansiyon Hipertansif kriz
Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar		Esneme	Boğaz sıkılığı Epistaksis		
Gastrointestinal bozukluklar	Bulantı (%25.2) Ağız kuruluğu (%13.8) Konstipasyon (%10.3)	Diyare Kusma Dispepsi Flatulans	Gastroenterit Geğirme Gastrit Stomatit	Nefes kokusu Hematoknezi	Gastrointesti nal hemoraji
Hepatobiliyer bozukluklar			Karaciğer enzimlerinde yükselme (ALT, AST, alkalen fosfataz) Hepatit ³ Akut karaciğer hasarı		Sarılık Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku bozuklukları		Terlemede artış Döküntü Gece	Ürtiker Kontakt dermatit Soğuk terleme		Anjiyonörotik ödem Stevens- Johnson

		terlemesi	Işığa duyarlılık reaksiyonları Çürüme eğiliminde artış		sendromu
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları		Kas-iskelet ağrısı Kas daralması Kas spazmı	Kas çekilmesi	Trismus	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			İdrar tutukluğu Disüri İdrar yapmada zorluk Noktüri Poliüri İdrar çıkışında azalma	Anormal idrar kokusu	
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		Erektile disfonksiyon	Ejakülasyon bozukluğu Ejakülasyon gecikmesi Cinsel disfonksiyon Jinekolojik hemoraji	Menopozal semptomlar	
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları	Yorgunluk (%10.8)	Karın ağrısı Soğuk algınlığı	Anormal hissetme Soğuk hissetme Susama Halsizlik Sıcak hissetme Duruş bozukluğu		Göğüs ağrısı
Araştırmalar		Kilo kaybı	Kilo artışı Kreatin fosfokinaz artışı	Kan kolesterol artışı	

* SIADH = uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu sendromu

¹ Duloksetin tedavisi sırasında veya tedaviyi bıraktıktan hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranış vakaları rapor edilmiştir.

² Özellikle tedavinin başlatılması sırasında ortostatik hipotansiyon ve senkop rapor edilmiştir.

³ Bakınız bölüm 4.4.

Duloksetinin özellikle aniden kesilmesi, genellikle yoksunluk sendromuna yol açabilir. Baş dönmesi, duyuşsal rahatsızlıklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar gibi), yorgunluk, 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 periferik 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

İnsanlardaki deneyim

İnsanlarda duloksetin doz aşımıyla ilgili klinik deneyim sınırlı düzeydedir. Klinik çalışmalarda 3000 mg'a kadar tek başına veya diğer ilaçlarla kombine akut alım olguları bildirilmiştir ve hiç birisinde ölüm olmamıştır. Ancak, pazarlama sonrası deneyimde, akut doz aşimleri için, özellikle başka ilaç kullanımları ile birlikte olmak kaydıyla ölümcül olaylar bildirilmiştir; tek başına duloksetin ile de yaklaşık 1000 mg gibi düşük dozlarda ölüm bildirilmiştir. Doz aşımı belirti ve bulguları (genellikle çoklu ilaç kullanımı ile) serotonin sendromu, somnolans, kusma ve epileptik nöbeti kapsar.

Doz aşımının tedavisi

Duloksetinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır, fakat serotonin sendromu görülürse spesifik tedavi (siproheptadin ve/veya sıcaklık kontrolü gibi) düşünülmelidir. Akut doz aşımında, herhangi bir ilacın doz aşımında uygulanan genel tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

Havayolu açık tutulmalı, yeterli oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalı ve kardiyak ritim ile vital bulgular izlenmelidir. Kusmaya zorlanma önerilmemektedir. İlacı kısa süre önce almış olan veya semptomatik hastalarda, havayolunun açık tutulması için yeterli önlem alındıktan sonra, gerekiyorsa geniş çaplı bir orogastrik tüple gastrik lavaj uygulanabilir.

Duloksetinin gastrointestinal sistemdeki emilimini kısıtlı tutmak için aktif kömür yararlı olabilir. Aktif kömürün EAA ve C_{maks} değerlerini ortalama üçte bir oranında azalttığı gösterilmiştir; ancak bazı kişilerde aktif kömür sınırlı düzeyde etki göstermiştir. İlacın hacim dağılımı yüksek olduğu için zorlu diürez, diyaliz, hemoperfüzyon ve kan değişimi transfüzyonun yararlı olma olasılığı düşüktür.

Doz aşımı tedavisinde, hastanın birden fazla ilaç kullanmış olabileceği unutulmamalıdır. Halen DUXET kullanan ya da kısa süre önce duloksetin kullanmış olan hastalarda, aşırı miktarda TCA alma olasılığına karşı özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu tür vakalarda ana trisiklik ilacın ve/veya aktif metabolitinin klerensindeki azalma, klinik açıdan anlamlı sekellerle karşılaşma olasılığını artırır ve hastanın yakın tıbbi gözetim altında tutulması

gereken süreyi uzatır (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemler” ve bölüm 4.5 “Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri”).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX21

İnsanlarda duloksetinin ve antidepresanların etki mekanizması tam olarak bilinmese de SSS'deki serotonerjik ve noradrenerjik aktiviteyi potansiyelize ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Preklinik çalışmalarda, duloksetinin nöronal serotonin ve norepinefrin geri alımı üzerinde güçlü inhibisyona yol açtığı ve dopamin geri alımında zayıf inhibisyon yaptığı görülmüştür. Duloksetin *in vitro* deneylerde dopaminerjik, adrenerjik, kolinerjik, histaminerjik, opioid, glutamat ya da GABA reseptörlere karşı önemli düzeyde afinite göstermemiştir. Duloksetin monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe etmez. Duloksetin büyük oranda metabolize edilir, ancak dolaşımdaki başlıca metabolitlerin, duloksetinin farmakolojik etkilerine belirgin bir katkı sağladığı gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 3 günlük dozlamadan sonra ulaşılır. Duloksetin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Metabolizmadan sorumlu olan iki sitokrom P450 izoenzimi CYP2D6 ve CYP1A2'dir.

Emilim:

Oral yolla uygulanan duloksetinin gastrointestinal sistemden emilimi iyidir. Emilim başlayana kadar ortalama 2 saatlik bir gecikme söz konusudur ve maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) doz alındıktan 6 saat sonra ulaşılır. Yiyecekler duloksetinin C_{maks} değerini etkilemese de, doruk konsantrasyona kadar geçen süreyi 6 saatten 10 saate çıkarır ve emilim miktarını (EAA) yaklaşık %10 oranında azaltır. Sabah saatleriyle karşılaştırıldığında, akşam saatlerinde duloksetinin emiliminde 3 saatlik bir gecikme, görünürdeki klerensinde ise üçte bir oranında artış görülür.

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 1640 L'dir. Duloksetin insanlarda başta albumin ve α_1 -asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (> %90) bağlanır. Duloksetinin proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla arasındaki etkileşim tam olarak değerlendirilmemiştir. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği duloksetinin plazma proteinlerine bağlanma düzeyini etkilemez.

Biyotransformasyon:

^{14}C işaretli duloksetinin oral uygulanmasını takiben yapılan çalışmalarda, duloksetinin insanlardaki biyotransformasyonu ve dispozyonu belirlenmiştir. Duloksetin, plazmadaki toplam radyoaktif işaretli materyalin yaklaşık %3'ünü oluşturur; bu oran, duloksetinin yoğun metabolizmaya uğrayarak çok sayıda metabolite dönüştüğünü gösterir. Duloksetinin başlıca biyotransformasyon yolları, konjugasyon ve tekrar oksidasyonu takiben naftil halkasının oksidasyonudur. *In vitro* deneylerde, hem CYP2D6 hem de CYP1A2, naftil halkasının oksidasyonunu katalizler. Plazmada bulunan metabolitler 4-hidroksi duloksetin glukuronat ve 5-hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfattır.

Eliminasyon:

Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir (8-17 saat arası) ve farmakokinetik özellikleri, terapötik aralıkta dozla orantılıdır. İdrarda, bazıları yalnızca minör atılım yollarıyla elimine edilen birçok ilave metabolit de tanımlanmıştır. İdrarda yalnızca eser miktarda (dozun <%1'i) değişikliğe uğramamış duloksetin bulunur. Duloksetin dozunun çoğu (%70) idrarda duloksetin metaboliti olarak bulunur; ilacın %20 kadarı dışkıyla atılır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Duloksetinin kadınlarda ve erkeklerdeki eliminasyon yarı ömrü benzerdir. Cinsiyete göre doz ayarlaması yapmak gerekmez.

Yaş:

Tek bir doz halinde 40 mg verilen 65 ile 77 yaşları arasındaki sağlıklı yaşlı kadınlar ile 32 ile 50 yaşları arasındaki sağlıklı orta yaşlı kadınlarda duloksetinin farmakokinetiği karşılaştırıldığında C_{maks} değerinde farklılık saptanmamış, ancak yaşlı kadınlardaki EAA değerinin biraz daha (yaklaşık %25) yüksek ve yarı ömrün 4 saat daha uzun olduğu belirlenmiştir. Popülasyon farmakokinetiğini değerlendiren çalışmalarda, 25-75 yaş aralığında, klerensin her yıl yaklaşık %1 oranında azaldığı görülmüştür, hasta değişkenliği açısından öngörülen faktör olarak yaş, sadece küçük bir yüzde olarak sorumludur. Hastanın yaşına göre doz ayarlaması yapılması gerekmemektedir (bkz. bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli").

Sigara içimi

Sigara içen kişilerde duloksetinin biyoyararlanımının (EAA) yaklaşık üçte bir oranında azaldığı görülmektedir. Sigara içen kişilerde doz ayarlaması önerilmemektedir.

İrk

İrkin etkilerini araştırmak için spesifik bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Son evre renal hastalığı bulunan kişilerde duloksetinin etkilerine ilişkin veriler kısıtlıdır. Aralıklı kronik hemodiyaliz uygulanan ve son evre renal hastalığı bulunan kişilerde 60 mg'lık tek doz duloksetinden sonra saptanan C_{maks} ve EAA değerleri, böbrek fonksiyonları normal olan kişilerle karşılaştırıldığında yaklaşık olarak %100 oranda daha yüksek bulunmuştur. Ancak, her iki grupta da atılım yarı ömrünün benzer olduğu görülmüştür. Dolaşımdaki başlıca metabolitler olan büyük oranda idrarla atılan 4-hidroksi duloksetin glukuronid ve 5-hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfatın EAA değerleri yaklaşık 7-9 kez arttığı gözlenmiştir ve çoklu dozlarla birlikte EAA'da daha fazla artış olması beklenir. Bu nedenle, duloksetin son evre renal hastalığı olan (diyaliz gerektiren) veya ağır böbrek yetmezliği olanlarda (tahmini kreatinin klerensi <30 mL/dak) önerilmez (bkz. bölüm 4.2 "Pozoloji ve uygulama şekli"). Popülasyon farmakokinetik analizleri hafif ila orta derecede renal disfonksiyonun (tahmini kreatinin klerensi 30-80 mL/dak) duloksetinin görünür klerensinde anlamlı bir etkisi olmadığını ifade eder.

Klinik olarak karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, duloksetin metabolizması ve atılımı daha azdır. Orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği bulunan 6 sirotik hastaya 20 mg'lık tek doz duloksetin verildikten sonra, ortalama plazma duloksetin klerensinin, yaş ve cinsiyeti benzer olan sağlıklı kişilerdeki değerin %15'i oranında olduğu ve ortalama maruz

kalma miktarının (EAA) 5-kez arttığı bulunmuştur. Sirotik hastalardaki C_{maks} değeri benzer bulunsada, yarı ömür yaklaşık 3 katı daha uzundur (bkz. bölüm 4.4 “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve bölüm 4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”). Karaciğer yetmezliği olan hastalara duloksetin uygulanması önerilmemektedir.

Duloksetinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği hafif veya şiddetli karaciğer yetmezlikli hastalarda araştırılmamıştır.

Emziren anneler

En az 12 haftalık post-partum (loğusa) dönemde 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 güvenliği bilinmediği için DUXET, emziren kişilere önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.2 “Pozoloji ve uygulama şekli”).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenik Etki:

Duloksetin 2 sene süreyle diyetle birlikte fare ve sıçanlara uygulanmıştır. 140/mg/kg/gün dozunda (önerilen azami insan dozunun 11 katı [MRHD (maksimum tavsiye edilen insan dozu), 60 mg/kg] ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 6 katı) duloksetin verilen dişi farelerde artmış hepatoselüler adenom ve karsinom görülme sıklığı saptanmıştır. Etki gözlenmeyen doz 50 mg/kg/gün olmuştur (MRHD’nin 4 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 2 katı). 100 mg/kg/güne varan dozlarda (MRHD’nin 8 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı) duloksetin verilen erkek farelerde tümör görülme sıklığı artmamıştır.

Sıçanlarda, diyetle verilen dişilerde 27 mg/kg/güne varan (MRHD’nin 4 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 2 katı) ve erkeklerde 36 mg/kg/güne varan (MRHD’nin 6 katı ve mg/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 3 katı) dozlarda duloksetin tümör görülme sıklıklarını artırmamıştır.

Mutajenik Etki:

In-vitro bakteriyel revers mutasyon testinde (Ames testi) duloksetin mutajenik etkide bulunmamıştır ve farelerin kemik iliği hücreleriyle gerçekleştirilen *in vivo* kromozomal bozukluk testinde klastojenik etkilere yol açmamıştır. Ayrıca, fare lenfoma hücrelerinde gerçekleştirilen *in vitro* ileri gen mutasyon ölçümlerinde ya da primer sıçan hepatositlerinde gerçekleştirilen planlanmamış DNA sentezi (UDS) ölçümünde duloksetinin genotoksik etkilere yol açmadığı belirlenmiş ve Çin hamsterine ait kemik iliğinde gerçekleştirilen *in vivo* deneylerde kardeş kromatid değişimi başlatmamıştır.

Fertilite Üzerindeki Etkisi:

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nötr Pellet Size 26

Hidroksi propil metil selüloz 603

Kristal şeker

Talk

HPMC-AS-LF

Trietilsitrat

Amonyum hidroksit

Opadry White 02A28361 (Hipromelloz, titanyum dioksit, talk)

Opak yeşil gövde-opak lacivert kapaklı kapsül (İndigo carmine blue, titanyum dioksit, sarı demir oksit)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC şeffaf - Al blister

28 kapsül içeren blister ambalaj

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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10

34768 Ümraniye / İSTANBUL

Tel: (216) 633 60 00

Fax: (216) 633 60 01-02

8. RUHSAT NUMARASI

239/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ