

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEXETİN 40 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 40 mg duloksetin'e eşdeğer miktarda enterik kaplı duloksetin hidroklorür pelletleri içerir.

Yardımcı madde(ler):

Kristal şeker.....11.48 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak turuncu gövde / Opak mavi kapak No:2 sert jelatin kapsüller içerisinde beyaz kreme yakın pelletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NEXETİN, kadınlarda orta dereceli ve şiddetli Stres Üriner İnkontinans (SÜİ)'in tedavisinde endikedir.

NEXETİN, yalnızca erişkinlerde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen NEXETİN dozu yemeklerden bağımsız olarak, günde iki kez 40 mg'dır. 2-4 haftalık tedaviden sonra hastalar, tedavinin yararı ve tolerabilitesi bakımından yeniden değerlendirilmelidir. Bazı hastalar, NEXETİN dozu günde iki kez 40 mg'lık önerilen doza yükseltilmeden önce, iki hafta boyunca günde iki kez 20 mg'lık başlangıç tedavisinden yarar sağlayabilir. Dozun aşamalı olarak yükseltilmesi, bulantı ve baş dönmesi riskini tamamen ortadan kaldırmaya da azaltabilir.

Duloksetinin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda 3 aydan daha uzun süre için değerlendirilmemiştir. Tedaviden sağlanan yarar düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir.

NEXETİN ile pelvik taban kas egzersizi (PTKE) programının birlikte uygulanması, bu tedavilerin tek başına uygulanmasından daha etkin olabilir. NEXETİN'in PTKE ile birlikte uygulanmasının göz önünde bulundurulması önerilir.

Uygulama şekli:

NEXETİN oral yol ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

NEXETİN karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan karaciğer hastalığı bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 30 ila 80 mL/dakika arasında) bulunan hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir. NEXETİN ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlılar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik Popülasyon:

NEXETİN'in güvenlik ve etkinlik verilerinin yetersizliği nedeniyle 18 yaş altı çocuklarda ve adolesanlarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Tedavinin kesilmesi:

NEXETİN'in aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. NEXETİN ile tedaviye son verilirken, yoksunluk belirtilerinin görülme riskini düşürmek için doz, en az 1-2 haftalık sürede aşamalı olarak azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrasında tolere edilemeyecek semptomlar ortaya çıkacak olursa, daha önce önerilen doza geri dönmesi düşünülebilir. Bunun ardından hekim dozu daha yavaş bir hızda düşürmeye devam edebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Duloksetine veya formülündeki diğer maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 5.2).

NEXETİN, nonselektif irreversible monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

NEXETİN, plazma duloksetin konsantrasyonunun artmasına neden olan fluvoksamin, siprofloksasin veya enoksasin gibi CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Ağır b6brek bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) kullanılmamalıdır (bkz. b6l6m 4.4).

Kontrol edilemeyen y6ksek arteriyal tansiyonlu hastalarda, hipertansif kriz oluşturma riski nedeniyle, NEXETİN tedavisi kontrendikedir (bkz. b6l6m 4.4 ve 4.8).

4.4. 6zel kullanım uyarıları ve 6nlemleri

NEXETİN depresyon tedavisi iin endike olmadığı halde, aktif maddesi (duloksetin) antidepresan ila olarak kullanılmaktadır.

Antidepresan ilaların ocuklar ve 24 yaşına kadar olan genlerdeki kullanımlarının, intihar d6şune ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle 6zellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda ila dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme d6nemlerinde hastanın g6sterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edenlerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Depresyon, intihar d6şunesi ve davranışı

Depresyon ve intihar eğilimi g6steren kişilerin inkontinans tedavisi iin bu ilaca başlamadan 6nce psikiyatrik aıdan değerlendirilmesi gereklidir.

İntihar d6şuneleri ve intihar davranışı olguları duloksetin tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki ilk d6nemlerde bildirilmiştir (bkz. b6l6m 4.8). Hekimler hastaları sıkıntı verici d6şune ve duygu ya da depresif belirtileri bildirmeleri konusunda bilgilendirmelidir. Eğer NEXETİN tedavisi sırasında hastada ajitasyon ve depresif belirtiler g6zlenirse, depresyon ciddi bir sağlık durumu olduğu iin uzman doktor tavsiyesi alınmalıdır. Eğer antidepresan tedavisine başlanması konusunda karara varılırsa, NEXETİN'in kademeli olarak kesilmesi 6nerilmektedir (bkz. b6l6m 4.2).

Depresyon; intihar d6şuneleri, kendine zarar verme ve intihar (intihar ile ilgili olaylar) riskinde artış ile ilişkilidir. Bu risk, anlamlı derecede iyileşme g6r6l6nceye kadar devam eder. İyileşme tedavi başladıktan sonraki ilk birkaç hafta ya da daha uzun s6re boyunca g6r6lemeyebilir; hastalar iyileşme g6r6l6nceye kadar yakından takip edilmelidir. İntihar riskinin tedavinin erken d6nemlerinde artış g6sterdiği klinik deneyimler ile g6zlemlenmiştir. İntihar ile ilgili olay 6yk6s6 ya da duloksetin tedavisine başlamadan 6nce 6nemli derecede intihar d6şuneleri sergileyen hastaların intihar d6şunesi veya intihar davranışı bakımından daha b6y6k bir risk altında olduğu bilinmektedir ve bu hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozukluklarda kullanılan antidepresan ilalar ile yapılan plasebo kontroll6 klinik alışmaların meta analizi, 24 yaşına kadar olan genlerde intihar davranışı riskindeki artışın plaseboya kıyasla antidepresanlar ile daha fazla olduğunu g6stermiştir.

Mani ve n6betler

NEXETİN, mani 6yk6s6 bulunan ve bipolar bozukluk ve/veya n6bet tanısı konmuş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antidepresanlar ile kullanımı

NEXETİN'in antidepresanlar (6zellikle SSRI, SNRI ve reversibl MAOI) ile eş zamanlı kullanımı 6nerilmemektedir (bkz. '*Depresyon, intihar d6şunesi ve davranışı*' ve b6l6m 4.5).

St John's wort (Sarı kantaron)

NEXETİN ile St John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların eş zamanlı kullanımı sırasında yan etki görülme sıklığında artış gözlenebilir.

Midriyazis

Duloksetin kullanımına bağlı olarak midriyazis görüldüğü bildirilmiştir. Bu nedenle, göz içi basıncı yüksek olan hastalarda veya akut dar açılı glokom riski taşıyanlarda duloksetin dikkatle reçetelendirilmelidir.

Kan basıncı ve kalp hızı

Duloksetinin kan basıncında artış ve bazı hastalarda klinik olarak belirgin hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu duruma duloksetinin noradrenerjik etkisi neden olabilir. Özellikle önceden hipertansiyonu olan hastalarda, duloksetin kullanımı sonucu hipertansif kriz vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle, bilinen hipertansiyon ve / veya diğer kalp hastalığı olan hastalarda özellikle tedavinin ilk ayında kan basıncı takibi önerilir. Kalp hızı ve kan basıncında oluşacak artış sonucunda, durumu tehlikeye girecek hastalarda duloksetin dikkatle kullanılmalıdır. NEXETİN, duloksetin metabolizmasını bozan tıbbi ürünler ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5). Duloksetin alırken kan basıncında sürekli bir artış görülen hastalar için duloksetin dozunun azaltılması ya da duloksetinin yavaş yavaş kesilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda duloksetin tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği

Hemodiyaliz uygulanan ağır böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) duloksetin plazma konsantrasyonunda artış gözlenir. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalar için bkz bölüm 4.3. Hafif veya orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalar için bkz. bölüm 4.2.

Hemoraji

Selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ve duloksetin dahil serotonin / noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ile ekimoz ve purpura gibi kanama bozuklukları ve gastrointestinal kanamalar bildirilmiştir. Trombosit fonksiyonlarını etkilediği bilinen tıbbi ürünler (örn. non steroid antiinflamatuarlar veya asetilsalisilik asit) ve antikoagülan alan hastalarda ve bilinen kanama eğilimi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Tedavinin kesilmesi

Özellikle tedavinin aniden kesildiği durumlarda, yoksunluk belirtileri daha sık görülür (bkz. bölüm 4.8). Klinik çalışma sonucunda, tedavi aniden kesildikten sonra duloksetin ile tedavi gören hastaların %44'ünde ve plasebo alan hastaların %24'ünde yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir. SSRI'lar ve SNRI'lar ile yoksunluk belirtileri görülme riski tedavi dozu, süresi ve doz azaltılma hızı gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir. En sık bildirilen reaksiyonlar bölüm 4.8'de listelenmiştir. Bu semptomlar genellikle hafif ve orta derecelidir, fakat bazı hastalarda şiddetli olabilir. Semptomlar çoğunlukla tedavi kesildikten sonraki birkaç gün içinde ortaya çıkar; fakat yanlılıkla bir dozu almayı unutan hastalarda da çok nadir bildirilmiştir. Bu semptomlar genel olarak kişiye özeldir ve 2 hafta içinde kaybolur. Bazı hastalarda bu süre 2-3 ay veya daha uzun olabilir. Bu nedenle, hastanın ihtiyacına göre duloksetin tedavisine 2 haftadan daha kısa olmayacak şekilde aşamalı olarak son verilmelidir (bkz. bölüm 4.2).

Hiponatremi

Duloksetin alımı sonucu, serum sodyum düzeyinin 110 mmol/l'nin altına düştüğü görülen hiponatremi olguları bildirilmiştir. Hiponatremi uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromuna (SIADH) bağlı olabilir. Hiponatremi vakalarının çoğu, özellikle bozulmuş sıvı dengesi geçmişi olan ya da bozulmuş sıvı dengesine zemin hazırlayan faktörlerin bulunduğu yaşlı hastalarda bildirilmiştir. Yaşlı, sirotik veya dehidrate hastalar veya diüretik alan hastalarda hiponatremi riski yüksek olduğundan, NEXETİN dikkatle alınmalıdır.

Çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanımı

Pediyatrik popülasyonda duloksetin ile herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. NEXETİN çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalarda plasebo verilenlere kıyasla antidepresan kullanan çocuklar ve ergenlerde intihar ile ilgili davranışlar (intihar girişimi ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (ağırlıklı olarak saldırganlık, karşıt davranış ve öfke) daha sık gözlenmiştir. Çocuklar ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma ve bilişsel ve davranışsal gelişim konusunda uzun süreli güvenlik verileri bulunmamaktadır.

Duloksetin içeren ilaçlar

Duloksetin çeşitli endikasyonlarda (stres inkontinans tedavisinin yanı sıra diyabetik nöropatik ağrı, majör depresif bozukluk, yaygın anksiyete bozukluğu) farklı ticari isimler altında kullanılmaktadır. Bu ürünlerin birden fazlasının eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

Hepatit/karaciğer enzimlerinde artış

Duloksetin ile karaciğer enzimlerinde ciddi yükselmeler (normal üst sınırı > 10 katı), hepatit ve sarılık gibi karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bunların çoğu tedavinin ilk aylarında meydana gelmiştir. Karaciğer hasar modellerinin ağırlıklı olarak hepatoselüler olduğu gözlenmiştir. Duloksetin, karaciğer hasarı ile ilgili diğer ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Akatizi / psikomotor huzursuzluk

Duloksetin kullanımı, istenmeyen ya da sıkıntı verici huzursuzluk ve uzun süre ayakta ya da oturur pozisyonda kalamamanın eşlik ettiği hareket etme isteği ile karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Bu durum genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında ortaya çıkar. Bu belirtilerin geliştiği hastalarda, doz artırmak zararlı olabilir.

Kristal şeker

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI):

Serotonin sendromu riski nedeniyle, duloksetin seçici olmayan, irreversibl monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte veya MAOI tedavisi kesildikten sonra en az 14 gün içinde kullanılmamalıdır. Duloksetinin yarılanma ömrüne dayanarak, NEXETİN tedavisi kesildikten sonra MAOI tedavisine en az 5 gün sonra başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

CYP1A2 inhibitörleri:

CYP1A2 duloksetin metabolizmasında yer aldığından, CYP1A2'nin güçlü inhibitörleri ile NEXETİN'in birlikte kullanılması duloksetin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Güçlü bir CYP1A2 inhibitörü olan fluvoksamin (günde bir kez 100 mg) duloksetinin görünür plazma klerensini yaklaşık %77 oranında azaltmış ve EAA_{0-t}'sını 6 kat artırmıştır. Bu nedenle NEXETİN fluvoksamin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Santral sinir sistemi ilaçları:

NEXETİN, alkol ve sedatif ilaçlar (benzodiazepin, morfinomimetik, antipsikotikler, fenobarbital, sedatif antihistaminikler) gibi santral sinir sistemine etki eden diğer ilaçlar veya maddeler ile dikkatle kullanılmalıdır.

Serotonin sendromu:

Çok nadir vakalarda, serotonerjik ilaçlar ile birlikte SSRI kullanan hastalarda serotonin sendromu gözlenmiştir. NEXETİN'in SSRI gibi serotonerjik antidepresanlar ve klomipramin veya amitriptilin gibi trisiklikler, venlafaksin veya triptanlar, tramadol ve triptofan ile birlikte kullanımı önerilmemektedir.

Duloksetinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

CYP1A2 substratı olan teofilinin farmakokinetiği duloksetin (günde iki kez 60 mg) ile eş zamanlı kullanımı sonucunda anlamlı derecede etkilenmez.

CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçlar:

Duloksetin CYP2D6'nın orta dereceli inhibitörüdür. Günde iki kez 60 mg duloksetin, CYP2D6 substratı olan tek doz desipramin ile birlikte alındığında, desipraminin EAA'sı 3 kat artmıştır. Duloksetinin (günde iki kez 40 mg) tolterodin (günde iki kez 2 mg) ile eş zamanlı kullanımı tolterodinin kararlı durum EAA'sını %71 oranında artırır, fakat aktif 5-hidroksil metabolitinin farmakokinetiğini etkilemez. Bu nedenle doz ayarlaması önerilmemektedir. Ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize olan (risperidon ve nortriptilin, amitriptilin, imipramin gibi trisiklik antidepresanlar), özellikle dar terapötik indekse sahip ilaçlar (flekainid, propafenon ve metoprolol gibi) ile NEXETİN'in eş zamanlı kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Oral kontraseptifler ve diğer steroid ajanlar:

In vitro çalışmaların sonuçlarına göre, duloksetin CYP3A'nın katalitik aktivitesini indüklemeyebilir. Spesifik *in vivo* ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar:

Farmakodinamik etkileşime dayandırılan kanama riskindeki artış nedeniyle duloksetin ile oral antikoagülanlar veya antiplatelet ajanlar dikkatle kullanılmalıdır. Bunun yanında, varfarin ile tedavi edilen hastalara eş zamanlı duloksetin verildiğinde INR değerinde artış bildirilmiştir. Fakat klinik farmakoloji çalışmalarının bir parçası olarak, sağlıklı gönüllülerde kararlı durum koşulları altında duloksetin ile varfarin kullanımı INR'nin başlangıç değerinde veya R- veya S-varfarinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişime neden olmamıştır.

Diğer ilaçların duloksetin üzerindeki etkisi

Antiasit ve H₂ antagonistleri:

NEXETİN ile alüminyum ve magnezyum içeren antiasitlerin veya famotidinin eş zamanlı kullanımı, 40 mg oral duloksetin dozu alındıktan sonra duloksetinin emilim hızı ve oranı üzerinde anlamlı bir etkiye neden olmamıştır.

CYP1A2 indükleyiciler:

Popülasyon farmakokinetik çalışmaları analizleri, sigara içerenlerde duloksetin plazma konsantrasyonlarının sigara içmeyenlere oranla %50 daha düşük olduğunu göstermiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Duloksetinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda duloksetin kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları, duloksetinin üreme toksisitesinin maksimum klinik maruziyete kıyasla sistemik maruziyet düzeylerinde (EAA) daha düşük olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Epidemiyolojik veriler hamilelerde, özellikle gebeliğin geç döneminde, SSRI kullanımının yenidoğanlarda persistan pulmoner hipertansiyon (PPHN) riskini arttırabildiğini düşündürmektedir. SNRI tedavisinin yeni doğanlarda persistan pulmoner hipertansiyon ile ilişkisi araştırılmamış olmasına rağmen, duloksetinin etki mekanizması (serotonin geri alım inhibisyonu) dikkate alındığında bu potansiyel risk göz ardı edilemez.

Diğer serotonerjik ilaçlarda olduğu gibi, annenin yakın dönemde duloksetin kullanımından sonra yeni doğanlarda yoksunluk belirtileri görülebilir. Duloksetinin yoksunluk belirtileri hipotoni, tremor, sinirlilik, beslenme güçlüğü, solunum güçlüğü ve nöbetleri içerebilir. Olguların çoğu doğumda veya doğumdan sonraki birkaç gün içinde meydana gelmiştir.

Laktasyon dönemi

Duloksetin anne sütüne az miktarda geçmektedir. Bu nedenle NEXETİN emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

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/m² temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı) oral olarak uygulanan duloksetin çiftleşme veya fertiliteyi değiştirmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Duloksetinin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır. NEXETİN kullanımı sonucu sedasyon veya baş dönmesi görülebilir. Hastalar sedasyon veya baş dönmesi yaşarlarsa araç ve makine kullanımından kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidirler.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

Klinik çalışmalarda, duloksetin ile stres üriner inkontinans ve diğer alt idrar yolu hastalıkları için tedavi gören hastalarda en yaygın raporlanan istenmeyen etkiler bulantı, ağız kuruluğu, yorgunluk ve kabızlıktır. 958'si duloksetin ve 955'i plasebo ile tedavi edilen stres üriner inkontinansı bulunan hastalarda yapılan 12 haftalık, plasebo-kontrollü dört klinik çalışmanın analiz verileri, bildirilen istenmeyen etkilerin tedavinin ilk haftasında ortaya çıktığını göstermiştir. Ancak, yaygın görülen istenmeyen etkilerin büyük çoğunluğu hafif ile orta derecede olup, oluştuktan sonraki 30 gün içinde kaybolmuştur (örn. bulantı).

İstenmeyen etkilerin özet tablosu

Tablo 1. Stres üriner inkontinans ve diğer alt idrar yolu hastalıklarında spontan raporlama ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (4505'i duloksetin ve 3737'si plasebo kullanan toplam 8241 hastayı kapsamaktadır) gözlenen istenmeyen etkileri vermektedir.

Tablo 1: İstenmeyen etkiler

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).

| | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan | Seyrek | Çok seyrek |
|---|------------|----------------|------------------|--|------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | | | Larenjit | | |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | | | Aşırı duyarlılık | Anafilaktik reaksiyon | |
| Endokrin hastalıkları | | | Hipotiroidizm | | |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | | İştah azalması | Dehidrasyon | Hiperglisemi (özellikle diyabetik hastalarda rapor edilmiştir) Hiponatremi SIADH* ⁶ | |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| Psikiyatrik hastalıklar | | Uykusuzluk Ajitasyon Libido azalması Anksiyete Uyku bozukluğu | Bruksizm Oryantasyon bozukluğu Apati Anormal orgazm Anormal rüyalar | İntihar düşüncesi ^{5,6} İntihar davranışı ^{5,7} Mani ⁶ Halüsinasyon Saldırganlık ve öfke ^{4,6} | |
| Sinir sistemi hastalıkları | | Baş ağrısı Baş dönmesi Letarji Somnolans Tremor Parestezi | Asabiyet Dikkat bozukluğu Disguzi Düşük uyku kalitesi | Serotonin sendromu ⁶ Konvülsiyon ^{1,6} Miyoklonus Akatizi ⁶ Psikomotor huzursuzluk ⁶ Ekstrapiramidal semptomlar ⁶ Diskinezi Huzursuz bacak sendromu | |
| Göz hastalıkları | | Bulanık görme | Midriyazis Görme bozukluğu Göz kuruluğu | Glokom | |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | | Vertigo | Kulak çınlaması ¹ Kulak ağrısı | | |
| Kardiyak hastalıklar | | | Palpitasyon Taşikardi | Supraventriküler aritmi, başlıca atriyal fibrilasyon ⁶ | |
| Vasküler hastalıklar | | Hipertansiyon ^{3,7} Kızarma | Senkop ² Kan basıncında artış ³ | Hipertansif kriz ³ Ortostatik hipotansiyon ² Periferik soğukluk | |
| Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar | | | Esneleme | Boğaz sıkılığı Epistaksis | |
| Gastrointestinal hastalıklar | Bulantı (%22.8) Ağız kuruluğu (%12.1) Konstipasyon (%10.3) | Diyare Karın ağrısı Kusma Dispepsi | Gastrointestinal hemoraji ⁷ Gastroenterit Stomatit Geğirme Gastrit Flatulans Nefes kokusu | Hematokezi | |

| | | | | | |
|---|-------------------|---------------------------|---|--|--|
| Hepato-bilier bozukluklar | | | Hepatit ³ Karaciğer enzimlerinde yükselme (ALT, AST, alkalen fosfataz) Akut karaciğer hasarı | Karaciğer yetmezliği ⁶ Sarılık ⁶ | |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | | Terlemede artış | Döküntü Gece terlemesi Ürtiker Kontakt dermatit Soğuk terleme Çürüme eğiliminde artış | Stevens-Johnson sendromu ⁶ Anjiyonörotik ödem ⁶ Işığa duyarlılık reaksiyonları | |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | | | Kas-iskelet ağrısı Kas sıkışması Kas spazmı Trismus | Kas çekilmesi | |
| Böbrek ve idrar yolu hastalıkları | | | İdrar tutukluğu Disüri Noktüri Anormal idrar kokusu | Üriner retansiyon ⁶ Poliüri İdrar çıkışında azalma | |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | | | Jinekolojik hemoraji Menopozal semptomlar | Menstrüel bozukluklar Galatore Hiperprolaktinemi | |
| Genel bozukluklar | Yorgunluk (%10.9) | Asteni Soğuk algınlığı | Göğüs ağrısı ⁷ İnme ⁸ Anormal hissetme Soğuk hissetme Susama Keyifsizlik Sıcak hissetme | Yürüyüş bozukluğu | |
| Araştırmalar | | | Kilo kaybı Kilo artışı Kan kolesterol artışı Kan kreatin fosfokinaz artışı | Kan potasyum artışı | |

* SIADH = uygun olmayan antidiüretik hormon sekresyonu sendromu

¹ Tedavi bittikten sonra konvülsiyon ve kulak çınlaması vakaları rapor edilmiştir.

² Özellikle tedavinin başlangıcında ortostatik hipotansiyon ve senkop vakaları rapor edilmiştir.

³ Bakınız bölüm 4.4

⁴ Duloksetin tedavisinin özellikle ilk dönemlerinde veya tedavi sonlandırıldıktan sonra saldırganlık ve öfke vakaları rapor edilmiştir.

⁵ Duloksetin tedavisi sırasında veya tedaviyi bıraktıktan sonraki ilk dönemlerde intihar düşüncesi ve intihar davranış vakaları rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

⁶ Pazarlama sonrası araştırmalar sonucu bildirilen istenmeyen etkilerin tahmini sıklığı; plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.

⁷ Plasebodan anlamlı olarak farklı değil

⁸ İnme, yaşlılarda (≥ 65 yaş) daha yaygın bildirilmiştir.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımı

Duloksetinin özellikle aniden kesilmesi, yoksunluk sendromuna yol açabilir. Baş dönmesi, duyuusal 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 uzun süreli olabilir. Bu nedenle duloksetinle tedaviye gerek duyulmadığında, kademeli olarak doz azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

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 klinik olarak anlamlı hiçbir fark gözlenmemiştir.

Duloksetinle yapılan 12 haftalık 3 klinik çalışmanın akut fazında diyabetik periferik nöropatik ağrısı 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 rutin bakım yapılan hastalarda hafif bir azalma olduğunu göstermiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek başına duloksetin veya başka ilaçlarla kombinasyonu sonucunda doz aşımı vakaları 5400 mg duloksetin dozu ile bildirilmiştir. Özellikle başka ilaçlarla birlikte kullanıldığında meydana gelen birleşik doz aşımalarında bazı ölümcül olaylar bildirilmiştir; fakat yaklaşık 1000 mg dozda duloksetinin tek başına kullanıldığında da ölümcül olaylar rapor edilmiştir. Doz aşımı belirti ve bulguları (tek başına duloksetin veya diğer ilaçlarla kombinasyonu ile) somnolans, koma, serotonin sendromu, nöbet, kusma ve taşikardiyi kapsar.

Duloksetinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır, fakat serotonin sendromu görülürse spesifik tedavi (siproheptadin ve/veya sıcaklık kontrolü gibi) düşünülmelidir. Havayolu açık tutulmalıdır. Semptomatik ve destekleyici önlemler ile birlikte kardiyak ile vital bulgular izlenmelidir. İlacı kısa süre önce almış olan veya semptomatik hastalarda gastrik lavaj uygulanabilir. Duloksetinin gastrointestinal sistemdeki emilimini kısıtlı tutmak için aktif kömür yararlı olabilir. Duloksetin geniş hacim dağılımına sahiptir ve zorlu diürez, hemoperfüzyon ve kan değişimi transfüzyonun yararlı olma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antidepresanlar
ATC kodu: N06AX21

Etki mekanizması

Duloksetin kombine bir serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alım inhibitörüdür. Dopamin geri alımında zayıf inhibisyon yapar ve dopaminerjik, kolinerjik histaminerjik ve adrenerjik reseptörlere karşı önemli düzeyde afinite göstermemektedir.

Farmakodinamik etkiler

Hayvan çalışmalarında, sakral omurilikteki 5-HT ve NA düzeylerindeki artış, miktürisyon döngüsünün sadece depolama aşamasında üretral çizgili sfinkter kasında artmış pudendal sinir uyarımı yolu ile üretral tonda artışa neden olmuştur. Kadınlarda benzer mekanizmanın, fiziksel stres ile idrar depolama sırasında güçlü üretral kapanmaya neden olduğuna inanılmaktadır. Bu da stres üriner inkontinanslı kadınların tedavisinde duloksetinin etkinliğini açıklayabilir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Günde iki kez 40 mg duloksetinin stres üriner inkontinans tedavisinde etkinliği stres üriner inkontinanslı 958'i duloksetine ve 955'i plaseboya randomize edilen 1913 kadında (22-83 yaş) çift kör, plasebo kontrollü dört çalışmada değerlendirilmiştir. Primer etkinlik ölçütleri inkontinans görülme sıklığı (IEF) ve inkontinansa spesifik yaşam kalitesi anket skorudur (I-QOL).

İnkontinans Görülme Sıklığı

Dört çalışma sonucunda, duloksetin ile tedavi gören grubun inkontinans görülme sıklığındaki %50 oranında düşüşe kıyasla plasebo alan grupta %33 oranında düşüş bildirilmiştir. Farklılıklar ilaç alımından 4 hafta (duloksetin %54 ve plasebo %22), 8 hafta (%52 ve %29) ve 12 hafta (%52 ve %33) sonra gözlenmiştir.

Ciddi stres üriner inkontinansı bulunan sınırlı hastada yapılan diğer bir çalışmada duloksetin ile tüm yanıtlar 2 hafta içinde elde edilmiştir.

Duloksetinin etkinliği plasebo kontrollü çalışmalarda 3 aydan daha uzun süre için değerlendirilmemiştir.

Plasebo ile karşılaştırılan duloksetinin klinik yararı, randomize çalışmalarda inkontinans görülme sıklığı <14 olarak tanımlanan hafif dereceli stres üriner inkontinansı olan kadınlarda kanıtlanmamıştır. Bu kadınlarda duloksetin, daha konservatif davranışsal müdahaleler sağlamanın ötesinde hiçbir yarar sağlayamamıştır.

Yaşam kalitesi

İnkontinans yaşam kalitesi anket (I-QOL) skoru plasebo alan gruba kıyasla duloksetin tedavisi gören grupta anlamlı bir düzelme olduğunu göstermiştir (9.2'ye kıyasla 5.9 skor düzelmesi). Global iyileşme ölçeği (PGI) kullanılarak, duloksetin kullanan önemli sayıda kadının stres üriner inkontinans belirtilerinin plasebo alan kadınlara kıyasla daha fazla iyileşme gösterdiği bulunmuştur (%64.6'ya kıyasla %50.1).

Duloksetin ve önceden geçirilmiş kontinans operasyonu
Önceden kontinans operasyonu geçiren stress üriner inkontinanslı kadınlarda duloksetin tedavisinin yararının azaldığına dair veriler sınırlıdır.

Duloksetin ve Pelvik Taban Kas Egzersizi

12 haftalık kör, randomize, kontrollü çalışma sonucunda duloksetin, plaseboya veya tek başına pelvik taban kas egzersizine kıyasla inkontinans görülme sıklığında daha büyük bir düşüşe neden olmuştur. Kombine terapinin (duloksetin+pelvik taban kas egzersizi) ped kullanımında ve koşullara spesifik yaşam kalitesi ölçümünde, duloksetin veya pelvik taban kas egzersizinin tek başına uygulanmasına kıyasla büyük oranda iyileşme göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Duloksetin tek enantiyomer şeklinde uygulanmaktadır. Duloksetin konjugasyonun ardından, oksidatif enzimler (CYP1A2 ve polimorfik CYP2D6) tarafından büyük oranda metabolize olur. Duloksetin farmakokinetiği cinsiyet, yaş, sigara içme durumu ve CYP2D6 metabolizör durumu bakımından kişiler arası değişkenlik (genellikle %50-60) göstermektedir.

Emilim:

Duloksetin oral uygulamadan sonra iyi emilir ve uygulandıktan 6 saat sonra C_{maks} 'a ulaşır. Duloksetinin mutlak oral biyoyararlanımı %32 ila %80 arasında (ortalama %50) değişmektedir. Besinler doruk konsantrasyonuna ulaşma zamanını 6 saatten 10 saate çıkarır ve emilim miktarını çok az oranda düşürür (yaklaşık %11). Bu değişikliklerin herhangi bir klinik önemi yoktur.

Dağılım:

Duloksetin insan plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır. Duloksetin hem albumin hem de alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Proteine bağlanması böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez.

Biyotransformasyon:

Duloksetin büyük oranda metabolize olur ve metabolitlerin büyük bir kısmı idrardan atılır. Hem sitokrom P450-2D6 hem de 1A2, iki ana metabolit olan 4-hidroksi duloksetinin glukuronid konjugatının ve 5-hidroksi 6-metoksi duloksetinin sülfat konjugatının oluşumunu katalize eder. *In vitro* çalışmalara dayanarak, duloksetinin dolaşımdaki metabolitleri farmakolojik olarak inaktif kabul edilir. CYP2D6 için yavaş metabolizör hastalarda duloksetinin farmakokinetiği henüz araştırılmamıştır. Sınırlı veriler duloksetinin plazma düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Eliminasyon:

Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 8 saat ila 17 saat arası (ortalama 12 saat) değişir. İntravenöz doz sonrası duloksetinin plazma klerensi 22 l/saat ila 46 l/saat (ortalama 36 l/saat) arasındadır. Oral doz sonrası görünür plazma klerensi 33 ila 261 l/saat arasında (ortalama 101 l/saat) değişir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Kadın ve erkekler arasında farmakokinetik farklılıklar gözlenmiştir (görünür plazma klerensi kadınlarda yaklaşık %50 daha düşüktür). Klerens aralığının aynı olduğu göz önüne

alındığında, cinsiyete dayalı farmakokinetik farklılıklar kadınlara daha düşük doz verilmesi gerektiğini doğrulamamaktadır.

Yaş:

Genç ve yaşlı (≥ 65 yaş) kadınlar arasında farmakokinetik farklılıklar gözlenmiştir (yaşlılarda EAA yaklaşık %25 oranında artmış ve yarılanma oranı yaklaşık %25 oranında azalmıştır). Fakat bu farklılıklar doz ayarlaması yapılmasını gerektirmemektedir. Genel olarak yaşlıların tedavisinde dikkatli olunması gerektiği önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Diyaliz uygulanan ve son evre renal hastalığı bulunan kişilerde duloksetin uygulanmasından sonra saptanan C_{maks} ve EAA değerleri, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda duloksetinin farmakokinetiği hakkında veriler sınırlıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği duloksetinin farmakokinetiğini etkiler. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla duloksetinin görünür plazma klerensi %79 oranında daha azdır, görünür terminal yarılanma ömrü 2.3 kat daha uzundur ve EAA'sı 3.7 kat daha fazladır. Duloksetinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği hafif veya ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Emziren anneler

En az 12 haftalık post-partum (loğusa) dönemde olan 6 hastada duloksetinin dağılımı incelenmiştir. Duloksetin anne sütünde saptanmıştır ve anne sütündeki sabit durum konsantrasyonları plazmadakinin dörtte biri kadardır. Günde iki kez 40 mg dozda duloksetin uygulandığında anne sütündeki duloksetin miktarı 7 $\mu\text{g/gün}$ 'dür. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Bir standart seri testte genotoksik etki ve sıçanlarda karsinojenik etki görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmalarında başka histopatolojik değişiklikler olmaksızın karaciğerde çok çekirdekli hücreler gözlenmiştir. Bu durumun altında yatan mekanizması ve klinik ilişkisi bilinmemektedir.

2 yıl süresince duloksetin alan dişi farelerde, sadece yüksek dozda (144 mg/kg/gün), hepatoselüler adenom ve karsinom görülme sıklığı artmıştır. Farelerden elde edilen bu bilgilerin insanlar ile bağlantısı bilinmemektedir. Çiftleşmeden önce, çiftleşme sırasında ve gebeliğin erken evrelerinde, maksimum klinik maruziyetin (EAA) en fazla olduğu düşünülen sistemik maruziyet düzeylerinde duloksetin verilen dişi sıçanların vücut ağırlığında ve gebelikte besin tüketiminde azalma, östrus döngüsünde bozukluk, canlı doğum ve canlı yavru oranında azalma ve yavru gelişiminde gerilik görülmüştür. Tavşanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmasında, maksimum klinik maruziyetin (EAA) altındaki sistemik maruziyet düzeylerinde kardiyovasküler insidansın ve iskelet malformasyonlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Farklı tuzları halindeki duloksetinin daha yüksek dozlarının test edildiği diğer çalışmalarda hiçbir malformasyon görülmemiştir. Sıçanlarda yapılan doğum öncesi ve doğum sonrası toksisite çalışmalarında, maksimum klinik maruziyetin (EAA) altındaki sistemik maruziyet düzeylerinde duloksetin, yavrudaki istenmeyen davranışsal etkileri arttırmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nötr Pellet Size 26

Hidroksi propil metil selüloz 603

Kristal şeker

Talk

Trietilsitrat

HPMC-AS-LF

Amonyum hidroksit

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

Opak turuncu gövde-opak mavi kapaklı kapsül (İndigo carmine blue, titanyum dioksit, sarı demir oksit, kırmızı 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 blisterlerde ambalajlanmıştır.

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(LARI)

239/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.01.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ