KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DOLETİN 40 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 40 mg duloksetine eşdeğer 44.92 mg duloksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Şeker kürecikleri.....88,38 mg

İzopropil alkol.....y.m

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak mavi kapak ve opak turuncu vücuda sahip "2" büyüklüğünde sert jelatin kapsüllerin içine doldurulmuş beyaz renkli pelletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

DOLETİN, yalnızca erişkinlerde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen DOLETİN 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, DOLETİN 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 kaldırmasa da azaltabilir.

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

DOLETİN ilc pclvik taban kas cgzcrsizi (PTKE) programının birlikte uygulanması, bu tedavilerin tek başına uygulanmasından daha etkin olabilir. DOLETİN'in PTKE ile birlikte uygulanmasının göz önünde bulundurulması önerilir.

Uygulama şekli:

DOLETİN oral yol ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

DOLETİN 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. DOLETİN ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Tedavinin kesilmesi

DOLETİN'in aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. DOLETİN 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 dönülmesi 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).

DOLETİN, nonselektif irreversibl monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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

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

Kontrol edilemeyen yüksek arteriyal tansiyonlu hastalarda, hipertansif kriz oluşturma riski nedeniyle, DOLETİN tedavisi kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

DOLETİN depresyon tedavisi için endike olmadığı halde, aktif maddesi (duloksetin) antidepresan ilaç olarak kullanılmaktadır.
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.

Depresyon, intihar düşüncesi ve davranışı
Depresyon ve intihar eğilimi gösteren kişilerin inkontinans tedavisi için bu ilaca başlamadan önce psikiyatrik açıdan değerlendirilmesi gereklidir.

İntihar düşünceleri ve intihar davranışı olguları duloksetin tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki ilk dönemlerde bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hekimler hastaları sıkıntı verici düşünce ve duygu ya da depresif belirtileri bildirmeleri konusunda bilgilendirmelidir. Eğer DOLETİN tedavisi sırasında hastada ajitasyon ve depresif belirtiler gözlenirse, depresyon ciddi bir sağlık durumu olduğu için uzman doktor tavsiyesi alınmalıdır. Eğer antidepresan tedavisine başlanması konusunda karara varılırsa, DOLETİN'in kademeli olarak kesilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2).

Depresyon; intihar düşünceleri, kendine zarar verme ve intihar (intihar ile ilgili olaylar) riskinde artış ile ilişkilidir. Bu risk, anlamlı derecede iyileşme görülünceye kadar devam eder. İyileşme tedavi başladıktan sonraki ilk birkaç hafta ya da daha uzun süre boyunca görülemeyebilir; hastalar iyileşme görülünceye kadar yakından takip edilmelidir. İntihar riskinin tedavinin erken dönemlerinde artış gösterdiği klinik deneyimler ile gözlemlenmiştir. İntihar ile ilgili olay öyküsü ya da duloksetin tedavisine başlamadan önce önemli derecede intihar düşünceleri sergileyen hastaların intihar düşüncesi veya intihar davranışı bakımından daha büyük bir risk altında olduğu bilinmektedir ve bu hastalar tedavi sırasında dikkatle izlenmelidir. Psikiyatrik bozukluklarda kullanılan antidepresan ilaçlar ile yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta analizi, 24 yaşına kadar olan gençlerde intihar davranışı riskindeki artışın plaseboya kıyasla antidepresanlar ile daha fazla olduğunu göstermiştir.

Mani ve nöbetler
DOLETİN, mani öyküsü bulunan ve bipolar bozukluk ve/veya nöbet tanısı konmuş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antidepresanlar ile kullanımı
DOLETİN'in antidepresanlar (özellikle SSRI, SNRI ve reversibl MAOI) ile eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. '*Depresyon, intihar düşüncesi ve davranışı*' ve bölüm 4.5).

St John's wort (Sarı kantaron)
DOLETİN 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. DOLETİN, 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 steroidal antiinflamatuvarlar 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 yanlışlıkla 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, DOLETİN dikkatle alınmalıdır.

Çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlarda kullanımı
Pediyatrik popülasyonda duloksetin ile herhangi bir klinik çalışma yapılmamıştır. DOLETİN 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 güvenlilik 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 sınırın > 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.

Şeker kürecikleri
DOLETİN yardımcı madde olarak şeker kürecikleri içermektedir. Şeker kürecikleri, sukroz ihtiva eder. Şeker kürecikleri, sukroz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal früktoz intoleransı, glikoz–galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DOLETİN, yardımcı madde olarak izopropil alkol içerir. Doza bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim 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, DOLETİN 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 DOLETİN'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 DOLETİN fluvoksamin gibi güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Santral sinir sistemi ilaçları:
DOLETİN, alkol ve sedatif ilaçlar (benzodiazepin, morfinomimetik, antipsikotikler, fenobarbital, sedatif antihistaminikler) gibi santral sinir sitemine etki eden diğer ilaçlar veya maddeler ile dikkatle kullanılmalıdır.

Serotonin sendromu:
Çok nadir vakalarda, serotonerjik ilaçlar ile birlikte SSRI kullanan hastalarda serotonin sendromu gözlenmiştir. DOLETİN'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 arttırır, 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 DOLETİN'in eş zamanlı kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Oral kontraseptifler ve diğer steroidal ajanlar:
In vitro çalışmaların sonuçlarına göre, duloksetin CYP3A'nın katalitik aktivitesini indüklemez. 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 farmalokoji 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 H_2 antagonistleri:
DOLETİN 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 DOLETİN 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/m^2 temelinde 120 mg/günlük insan dozunun 4 katı) oral olarak uygulanan duloksetin çiftleşme veya fertiliteyi değiştirmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Duloksetinin araç ve makine kullanımı üzerine etkisi hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır. DOLETİN 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), 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		
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] Periferal soğukluk	
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar			Esneme	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, duyusal rahatsızlıklar (parestezi dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar gibi), yorgunluk, somnolans, ajitasyon veya anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, baş ağrısı, iritabilite, diyare, hiperhidroz ve vertigo çok sıklıkla rapor edilen reaksiyonlardır.

Genel olarak, SSRI'lar ve SNRI'lar için bu olaylar hafiften orta dereceye kadar değişir ve kişiye özeldir, ancak bazı hastalarda ciddi ve/veya 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, laboratuar testleri rutin bakım yapılan hastalarda hafif bir azalma olduğunu göstermiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 aşımlarında 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 güvenlilik
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 (IQOL).

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) arasıdır. 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 µg/gün'dür. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik 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 ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Baz şeker veya temel şeker [sukroz ihtiva eder],
Şeker tozu [sukroz ihtiva eder],
PVPK (30),
HPMC E5,
Mısır Nişastası,
Demineralize su,
Polisorbat 80 (Tween 80),
Poliplasdon-XL (Krospovidon),
Hipromelloz (HPMC 6 CPS),
Talk,
Hipromelloz ASMF,
Trietil sitrat,
İzopropil alkol,
Metilen klorür,
Jelatin,
Titanyum dioksit (E171),
İndigo karmin (E132),
Sunset sarısı (E110)

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 saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, Al/PVC-PVDC blisterde, 28 kapsül. Kapsüller, her bir blister boşluğuna bir kapsül olmak üzere perforajlı olarak ambalajlanmaktadır.

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

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI:

2015/734

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.09.2015

Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: