

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

PËRMBLEDHJE E KARAKTERISTIKAVE TË PRODUKTIT

1. EMRI I PRODUKTIT MEDICINAL

Dulsevia® 30 mg kapsula të forta acido-rezistente

Dulsevia® 60 mg kapsula të forta acido-rezistente

2. PËRBËRJA KUALITATIVE DHE KUANTITATIVE

1 kapsulë e fortë acido-rezistente përmban 30 mg duloksetin (në formë të duloksetin hidroklorurit).

1 kapsulë e fortë acido-rezistente përmban 60 mg duloksetin (në formë të duloksetin hidroklorurit).

Substanca ndihmëse me efekt të njohur: saharozë.

1 kapsulë e fortë acido-rezistente prej 30 mg përmban deri 43 mg saharozë.

1 kapsulë e fortë acido-rezistente prej 60 mg përmban deri 87 mg saharozë.

Për listën e plotë të substancave ndihmëse, shih seksionin 6.1.

3. FORMA FARMACEUTIKE

Kapsula të forta acido-rezistente

30 mg: Peleta të bardha deri në gati të bardha në kapsulë të fortë të xhelatinuar të madhësisë 3. Trupi i kapsulës është i bardhë, kurse kapaku me ngjyrë të kaltër të mbylltë. Në trupin e kapsulës me ngjyrë të zezë është e shtypur shenja 30.

60 mg: Peleta të bardha deri në gati të bardha në kapsulë të fortë të xhelatinuar të madhësisë 1. Trupi i kapsulës është i gjelbër në të verdhë, kurse kapaku me ngjyrë të kaltër të mbylltë. Në trupin e kapsulës me ngjyrë të zezë është e shtypur shenja 60.

4. KARAKTERISTIKAT KLINIKE

4.1 Indikimet terapeutike

Terapia e episodeve të depresionit të madh.

Terapia e dhimbjes neuropatike periferike në diabet.

Terapia e çrregullimit të anksozës së gjeneralizuar.

Dulsevia është e indikuar tek personat e rritur.

Për informacionet tjera shih seksionin 5.1.

4.2 Dozimi dhe mënyra e aplikimit

Dozimi

Episoda e depresionit të madh

Doza fillestare e rekomanduar e mirëmbajtjes është 60 mg një herë në ditë me ose pa ushqim. Në studimet klinike është vlerësuar siguria e aplikimit të dozës prej 60 mg një herë në ditë, deri më së shumti 120 mg në ditë. Megjithatë, nuk ekzistojnë dëshmi klinike të cilat tregojnë se pacientët tek të cilët nuk ka pasur përgjigje terapeutike në dozën fillestare të rekomanduar mund të kenë dobi nga rritja e dozës.

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Përgjigja terapeutike zakonisht është e dukshme pas 2-4 javëve të terapisë.

Pas vendosjes së përgjigjes antidepresive, rekomandohet vazhdimi i terapisë edhe për disa muaj, për të shmangur dukurinë e rikthimit. Tek pacientët të cilët iu janë përgjigjur terapisë me duloksetin, ndërsa në anamnezë kanë përsëritje të episodeve të depresionit të madh, mund të shqyrtohet trajtimi afatgjatë duke aplikuar dozën prej 60 deri 120mg në ditë.

Çrregullimi i gjeneralizuar i anksozës

Doza fillestare e rekomanduar tek pacientët me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës është 30 mg një herë në ditë, pavarësisht nga ushqimi. Tek pacientët me përgjigje terapeutike të pamjaftueshme doza duhet të rritet në 60 mg në ditë, që është doza e zakonshme e mirëmbajtjes tek shumica e pacientëve.

Tek pacientët të cilët në të njëjtën kohë kanë edhe episodën e depresionit të madh, doza fillestare dhe doza e rekomanduar e mirëmbajtjes është 60 mg një herë në ditë (shiko edhe rekomandimet e mëhershme për dozim).

Është treguar se dozat prej 120 mg në ditë janë efikase, ndërsa siguria e aplikimit të tyre është vlerësuar në testimet klinike. Prandaj tek pacientët me përgjigje terapeutike të pamjaftueshme në dozën prej 60 mg mund të shqyrtohet rritja e dozës deri 90 mg ose 120 mg. Rritja e dozës duhet të mbështetet në përgjigjen klinike dhe tolerancën.

Pas vendosjes së përgjigjes ndaj terapisë, rekomandohet vazhdimi i terapisë edhe për disa muaj, për të shmangur dukurinë e rikthimit.

Dhimbja neuropatike periferike te diabeti

Doza fillestare e rekomanduar e mirëmbajtjes është 60 mg në ditë, me ose pa ushqim. Në testimet klinike është vlerësuar siguria e aplikimit të dozës më të madhe se 60 mg një herë në ditë, deri në dozën maksimale prej 120 mg në ditë, të aplikuar në doza të ndara të barabarta. Përqëndrimet e duloksetinës në plazmë tregojnë variancë të lartë inter-individuele (shih seksionin 5.2). Për shkak të kësaj disa pacientë me përgjigje terapeutike të pamjaftueshme ndaj dozës prej 60 mg mund të kenë dobi nga doza më e madhe.

Përgjigja terapeutike duhet të vlerësohet pas 2 muaj. Është e vogël mundësia që te pacientët tek të cilët përgjigja fillestare ka qenë joadekuatë, të lajmërohet përgjigja terapeutike shtesë pas kësaj kohe.

Dobia terapeutike duhet rregullisht të rivlerësohet (së paku çdo tre muaj) (shih seksionin 5.1).

Grupe të posaçme të pacientëve

Personat e moshuar

Nuk është e nevojshme të përshatatet doza tek pacientët e moshuar vetëm për shkak të moshës së tyre. Megjithatë, si edhe gjatë aplikimit të barnave tjera, nevojitet kujdes gjatë trajtimit të pacientëve të moshuar, posaçërisht kur aplikohet bari Dulsevia në dozën prej 120 mg në ditë për trajtimin e episodeve të depresionit të madh ose tek çrregullimi i gjeneralizuar i anksozës, pasi që të dhënat për aplikimin e barit tek personat e moshuar janë të kufizuara (shih seksionin 4.4 dhe 5.2).

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë

Bari Dulsevia nuk duhet ti jepet pacientëve me sëmundje të mëlçisë pasoja e të cilës është dëmtimi i funksionit të mëlçisë (shih seksionin 4.3 dhe 5.2).

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Nuk është e nevojshme të përshatatet doza tek pacientët me çrregullim të butë ose të mesëm të funksioit

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

të veshkave (klirens i kreatininës 30-80 ml/min). Bari Dulsevia nuk duhet të aplikohet tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirens i kreatininës <30 ml/min; shih seksionin 4.3).

Popullata pediatrike

Duloksetin nuk duhet të aplikohet tek fëmijët dhe adoleshentët më të rinjë se 18 vjet për trajtimin e depresionit të madh për shkak të dyshimit në sigurinë dhe efikasitetin e aplikimit të barit tek këta pacientë (shih seksionet 4.4, 4.8 dhe 5.1).

Siguria dhe efikasiteti i duloksetinës në terapinë e çrregullimit të gjeneralizuar të anksozës tek pacientët pediatrik të moshës prej 7 deri 17 vjet nuk janë vërtetuar. Të dhënat aktuale në dispozicion janë përshkruar në seksionin 4.8, 5.1 dhe 5.2.

Siguria dhe efikasiteti i duloksetinës në terapinë e dhimbjes neuropatike periferike në diabet nuk janë testuar tek pacientët pediatrik, prandaj, nuk ka të dhëna në dispozicion.

Ndërprerja e terapisë

Ndërprerja e papritur e terapisë duhet të shmanget. Kur të ndërpritet terapia me Duloksetin, doza duhet gradualisht të zvogëlohet gjatë periudhës prej së paku 1 deri 2 javë për të zvogëluar rrezikun nga paraqitja e simptomës së pezullimit të barit (shih seksionin 4.4 dhe 4.8). Në qoftë se pas zvogëlimit të dozës ose ndërprerjes së terapisë paraqiten simptoma të padurueshme, duhet të shqyrtohet rikthimi i dozës së përshkruar të mëhershme. Pas kësaj, mjeku mund të vazhdojë me zvogëlimin e dozës, por ajo duhet të jetë graduale.

Mënyra e aplikimit

Për aplikim oral.

4.3 Kundërindikimet

Ndjeshmëria në substancën aktive ose në cilën do substancë ndihmëse të listuar në seksionin 6.1.

Është i kundërindikuar aplikimi i njëkohshëm i duloksetinës me frenues ireverzibil, jo-selektiv, të monoamin oksidazës (MAOI) (shih seksionin 4.5).

Sëmundja e mëlçisë pasojë e së cilës është dëmtimi i funksionit të mëlçisë (shih seksionin 5.2).

Dulsevia nuk guxon të aplikohet në kombinim me fluvoksamin, ciprofloksacin ose enoksacin (d.m.th. frenues të fuqishëm CYP1A2), sepse gjatë këtij kombinimi rritet përqëndrimi i duloksetinës në plazmë (shih seksionin 4.5).

Dëmtimi i rëndë i funksionit të veshkave (klirens i kreatininës < 30 ml/min) (shih seksionin 4.4).

Është i kundërindikuar fillimi i terapisë me barin Dulsevia tek pacientët me hipertension të pakontrolluar i cili pacientin mund ta ekspozojë ndaj rrezikut potencial nga kriza hipertensive (shih seksionin 4.4 i 4.8).

4.4 Paralajmërimet e posaçme dhe masat e kujdesit gjatë përdorimit të barit

Çrregullimet e manisë dhe konvulsionet

Bari Dulsevia duhet të aplikohet me kujdes tek pacientët me mani në anamnezë ose me diagnozën e çrregullimit bipolar dhe/ose konvulsion.

Midriaza

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Janë regjistruar rastet e midriazës gjatë aplikimit të duloksetinës, prandaj ky bar duhet të përshkruhet me kujdes tek pacientët me tension intraocular të lartë, si dhe te pacientët tek të cilët ekziston rreziku nga paraqitja e glaukomës akute të këndit të mbyllur.

Tensioni i gjakut dhe frekuenca e zemrës

Tek disa pacientë aplikimi i duloksetinës ka qenë i lidhur me rritjen e tensionit të gjakut dhe hipertensionin e konsiderueshëm klinik. Arsye për këtë mund të jetë efekti noradrenergjik i duloksetinës. Janë regjistruar rastet e krizës hipertensive gjatë aplikimit të duloksetinës, posaçërisht tek pacientët me hiperetension ekzistues. Prandaj, tek pacientët për të cilët dihet se kanë hipertension dhe/ose ndonjë sëmundje tjetër të zemrës rekomandohet të përcillet tensioni i gjakut, posaçërisht gjatë muajit të parë të terapisë. Nevojitet kujdes gjatë aplikimit të duloksetinës tek pacientët gjendja e të cilëve mund të kompromitet me shpejtimin e frekuencës së zemrës ose rritjen e tensionit të gjakut. Kujdesi gjithashtu është i domosdoshëm kur duloksetin aplikohet me medikamentet të cilat mund të ngadalsojnë metabolizmin e tij (shih seksionin 4.5). Tek pacientët të cilët a kanë rritjen e kontinuar të tensionit të gjakut gjatë terapisë me duloksetin, duhet të shqyrtohet ose zvogëlimi i dozës ose ndërprerja graduale e aplikimit të barit (shih seksionin 4.8). Nuk guxon të fillojë terapia me duloksetin tek pacientët me hiperetension të pa rregulluar (shih seksionin 4.3).

Dëmtimi i funksionit të veshkave

Tek pacientët me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkave (klirens i kreatininës <30 ml/min) të cilët janë në hemodializë, vjen deri te rritja e përqendrimit të duloksetinës në plazmë. Shih seksionin 4.3. për aplikimin e barit tek pacientët me dëmtim të funksionit të veshkave. Shih seksionin 4.2. për të dhënat e pacientëve me çrregullim të butë ose të mesëm të funksionit të veshkave.

Sindroma e serotoninës

Si edhe tek barnat tjera serotonergjike, gjatë terapisë me duloksetin mund të lajmërohet sindroma serotoninike, gjendje e cila mund të jetë e rrezikshme për jetën, posaçërisht gjatë aplikimit të njëkohëshëm me barnat tjera serotonergjike (përfshirë frenuesit selektiv të marrjes së serotoninës (SSRI), frenues të rimarrjes së serotoninës dhe noradrenalinës (SNRI), antidepressivët triciklik ose triptanët) dhe barnat të cilat ndikojnë në metabolizmin e serotoninës, sikur MAOI, antipsikotikët ose antagonistët tjerë të dopaminës ose me buprenorfinë të cilët mund të ndikojnë në sistemet e neurotransmisionit serotonergjik (shih seksionin 4.3 i 4.5).

Në qoftë se aplikimi i njëkohëshëm i duloksetinës dhe barnave serotonergjike tjera të cilat mund të ndikojnë në sistemet neurotransmiterike serotonergjike dhe/ose dopaminergjike klinikisht i domosdoshëm, rekomandohet monitorimi me kujdes i pacientit, posaçërisht gjatë fillimit të trajtimit dhe rritjes së dozës.

Symptomat e sindromës serotoninike mund të përfshijnë ndryshimet e statusit mental (p.sh. shqetësime, halucinacione, komë), jostabilitet të sistemit nervor (p.sh. takikardi, tension të ndryshuar të gjakut, hipertermi), devijime neuromuskulare (p.sh. hiperrefleksion, humbje të koordinimit) dhe/ose simptoma gastrointestinale (p.sh. të përziera, të vjella, diarre).

Lule Basan

Efektet anësore mund të lajmërohen shumë më shpesh gjatë aplikimit të njëkohëshëm të duloksetinës dhe tretjeve bimore të cilat përmbajnë lule Basan (*Hypericum perforatum*).

Vetëvrasjet

Episodi i depresionit të madh dhe çrregullimi i gjeneralizuar i anksozës: Depresioni është i lidhur me rrezikun e shtuar nga paraqitja e mendimeve suicidale, vetëlëndimi dhe vetëvrasja (ngjarje të lidhura me suicidin). Ky rrezik ekziston përderisa nuk vjen deri tek përmirësimi i konsiderueshëm. Duke marrë parasysh se tek përmirësimi duhet të vijë gjatë disa javëve të para të terapisë ose më gjatë, pacientët

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

duhet të përcillen me kujdes derisa nuk vjen tek përmirësimi. Përvoja e përgjithshme klinike tregon se rreziku nga vetëvrasja mund të rritet në fazat e hershme të përmirësimit.

Gjendjet tjera psikiatrike për të cilat përshkruhet bari Duloxetina gjithashtu mund të lidhen me rrezikun e shtuar nga ngjarjet e lidhura me vetëvrasjen. Krahës kësaj, këto gjendje mund të jenë prezente njëkohësisht me episodën e depresionit të madh. Gjatë trajtimit të pacientëve me çrregullime tjera psikiatrike duhet të ndiqen të njëjtat masa të kujdesit si edhe gjatë trajtimit të pacientëve me episodën e depresionit të madh.

Është e njohur se pacientët të cilët janë në anamnezë kanë ngjarje të lidhura me vetëvrasjen ose ata të cilët kanë treguar shkallë të konsiderueshme të mendimeve suicidale para fillimit të terapisë, kanë rrezik më të madh nga paraqitja e mendimeve suicidale ose sjellje suicidale, prandaj duhet të përcillen me kujdes gjatë terapisë. Meta – analiza placebo-e testimeve klinike të kontrolluara të antidepressivëve në terapinë e çrregullimeve psikiatrike ka treguar rrezik të shtuar nga paraqitja e sjelljeve suicidale gjatë aplikimit të antidepressivëve në krahasim me placebon tek pacientët më të rinj se 25 vjet.

Janë regjistruar rastet e mendimeve suicidale dhe sjelle suicidale gjatë terapisë me duloksetin ose menjëherë pas ndërprerjes së aplikimit të barit (shih seksionin 4.8).

Pacientët duhet të mbikqyren rreptë, posaçërisht ata të rrezikut të lartë, posaçërisht në fillim të trajtimit dhe pas ndryshimit të dozës. Pacientët (dhe kujdestarët e tyre) duhet të paralajmërohen të përcjellin çdo përkeqësim klinik, sjellje suicidal ose mendim suicidal, si dhe ndryshimet e pazakonshme në sjellje, dhe në rast të paraqitjes të këtyre simptomave të kërkojnë këshillat e mjekut.

Dhimbja neuropatike periferike në diabet: Sikur edhe gjatë aplikimit të barnave tjera me efekte farmakologjike të ngjajshme (antidepressivët), janë regjistruar rastet e izoluara të ideve suicidale dhe sjelljeve suicidale gjatë terapisë me duloksetin ose menjëherë pas ndërprerjes së terapisë. Për faktorët e rrezikut për suicidalitet gjatë depresionit, shih në tekstin më lart. Mjekët duhet të nxisin pacientët që në rast të paraqitjes të çfarë do mendimi shqetësues ose ndjenjë të lajmërojnë në çdo kohë.

Aplikimi tek fëmijët dhe adoleshentët më të rinj se 18 vjet

Bari Duloxetina nuk duhet të aplikohet në trajtimin e fëmijëve dhe adoleshentëve më të rinj se 18 vjet. Në studimet klinike sjellja suicidale (tentimi për vetëvrasje dhe mendimet suicidale) dhe sjellja armiqësore (para së gjithash agresiviteti, kundërshtimi dhe zemërimi) janë vërejtur më shpesh tek fëmijët dhe adoleshentët të trajtuar me antidepressiv në krahasim me ata të cilët kanë marrë placebo. Në qoftë se, në rast të nevojës klinike, megjithatë vendoset për terapinë me këtë bar, nevojitet që pacienti të përcillet me kujdes për shkak të mundësisë të paraqitjes së simptomave suicidale (shih seksionin 5.1). Krahës kësaj, mungojnë të dhënat për sigurinë e aplikimit afatgjatë të këtij bari tek fëmijët dhe adoleshentët në kuptimin e rritjes, pjekurisë, zhvillimit kognitiv dhe biheviorel (shih seksionin 4.8).

Gjakderdhja

Gjatë aplikimit të frenuesve selektiv të marrjes së serotoninës (engl. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) dhe frenuesve të rimarrjes së serotoninës dhe noradrenalinës (engl. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), përfshirë duloksetinin, janë regjistruar rastet e çrregullimit të gjakderdhjes, siç janë ekhimoza, purpura dhe gjakderdhja gastrointestinale. Duloksetina mund ta rrisë rrezikun nga hemorragjia pas lindjes (shih pjesën 4.6). Këshillohet kujdes tek pacientët të cilët marrin terapi antikoagulante dhe/ose barna me efekt të njohur në funksionin e trombociteve (p.sh. barnat antiinflatore joesteroide (NSAIL), acidi acetilsalicilin (ASA)), si dhe tek pacientët me tendencë të njohur të gjakderdhjes.

Hiponatriemia

Janë regjistruar rastet e hiponatriemisë gjatë aplikimit të duloksetinës, përfshirë rastet me përqëndrimin e natriumit në serum më të ulët se 110 mmol/L. Hiponatriemia mund të shkaktohet me sindromën e

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

sekretimit joadekuat të hormonit antidiuretik (engl. syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). Në shumicën e rasteve hiponatriemia është regjistruar tek personat e moshuar, posaçërisht kur është e shoqëruar me anamnezën e fundit të ndryshimit të balancit të lëngjeve ose gjendjen predisponuese për zhvillimin e çrregullimit të tillë. Kujdesi është i domosdoshëm tek pacientët me rrezik të shtuar nga hiponatriemia, siç janë personat e moshuar, pacientët me cirozë, pacientët e dehidruar ose pacientët të cilët janë në terapi me diuretikë.

Ndërprerja e terapisë

Simptomat e pezullimit gjatë ndërprerjes së terapisë janë të shpeshta, posaçërisht nëse terapia ndërpritet në mënyrë rapide (shih seksionin 4.8). Në studimet klinike efektet anësore pas ndërprerjes rapide janë lajmëruar tek përafërsisht 45% e pacientëve të cilët kanë marrë duloksetin dhe tek 23% e pacientëve të cilët kanë marrë placebo.

Rreziku nga paraqitja e simptomave të pezullimit janë vërejtur gjatë aplikimit të barnave nga grupi SSRI dhe SNRI mund të varet nga 6 prej 20 faktorë, përfshirë kohëzgjatjen e terapisë, dozën e aplikuar dhe shpejtësinë e zvogëlimit të dozës. Efektet anësore më shpesh të regjistruara janë theksuar në seksionin 4.8. Shikuar në përgjithësi, këto simptoma kanë qenë të butë deri të mesëm, por tek disa pacientë mund të jenë edhe të rëndë. Zakonisht lajmërohen gjatë disa ditëve të para pas ndërprerjes së terapisë, por ka pasur edhe raportime të rralla të këtyre simptomave tek pacientët të cilët rastësisht e kanë lëshuar dozën e barit. Këto simptoma kanë qenë të vetëkufizuara dhe zakonisht kalojnë në afatin prej 2 javëve, edhe pse tek disa individë mund të zgjasin edhe më gjatë (2-3 muaj ose më gjatë). Prandaj këshillohet që gjatë pezullimit të terapisë me duloksetin, doza gradualisht të zvogëlohet prej së paku 2 javë, në përputhje me nevojat e pacientit (shih seksionin 4.2).

Pacientët e moshuar

Të dhënat për aplikimin e duloksetinës në dozën prej 120 mg tek pacientët e moshuar me episodën e depresionit të madh, depresionin e rëndë dhe çrregullimin e gjeneralizuar të anksozës janë të kuifizuara. Prandaj, nevojitet kujdes gjatë trajtimit të pacientëve të moshuar me doza maksimale (shih seksionin 4.2 dhe 5.2).

Akatisia/shqetësimi psikomotorik

Aplikimi i duloksetinës është i lidhur me zhvillimin e akatisisë, të cilën e karakterizon shqetësimi i pakëndshëm subjektiv ose shqetësues dhe nevoja për lëvizje, shpesh e përcjellur me paafhtësinë për tu ulur ose qëndruar të qetë.

Kjo më shpesh lajmërohet gjatë disa javëve të para të terapisë. Te pacientët tek të cilët zhvillohen simptoma të tillë rritja e dozës mund të jetë e dëmshme.

Barnat të cilat përmbajnë duloksetin

Duloksetin përdoret nën emra të mbrojtur të ndryshëm dhe aplikohet për disa tregues (terapia e dhimbjes neuropatike të diabetit, episoda e depresionit të madh, çrregullimit të gjeneralizuar të anksozës dhe mosmbajtjes urinare stresuese). Aplikimi i njëkohshëm i më shumë se një bari të tillë duhet të shmanget.

Hepatitis/Vlerat e shtuara të enzimeve të mëlçisë

Gjatë aplikimit të duloksetinës janë regjistruar rastet e dëmtimit të mëlçisë, përfshirë rritjen e theksuar të vlerave të enzimeve të mëlçisë (>10 herë mbi kufirin e sipërm të vlerave fiziologjike), hepatiti dhe verdhëza (shih seksionin 4.8). Shumica e këtyre rasteve është lajmëruar gjatë muajve të parë të terapisë. Dëmtimi i mëlçisë kryesisht ka qenë hepatocelular. Duloksetini duhet të aplikohet me kujdes tek pacientët të cilët janë në terapi me barna tjera të cilët mund të shkaktojnë dëmtimin e mëlçisë.

Mosfunksionimi seksual

Frenuesit selektivë të rimarrjes së serotoninës (SSRIs)/frenuesit e rimarrjes së serotoninë norepinefrinës (SNRIs) mund të shkaktojnë simptoma të mosfunksionimit seksual (shih pjesën 4.8).

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Ka pasur raporte për mosfunksionim seksual afatgjatë ku simptomat kanë vazhduar pavarësisht nga ndërprerja e SSRI/SNRI.

Saharoza

Dulsevia përmban saharozë. Pacientët me sëmundje trashëgimore të rrallë të mostolerancës ndaj fruktozës, malapsorbimin glukozë-galaktozë ose mungesën e saharozës-izomaltazës, nuk guxojnë të përdorin këtë bar.

4.5 Ndërveprimi me barnat tjera dhe llojet tjera të ndërveprimit

Frenuesit e monoamin oksidazës (MAOI): Për shkak të rrezikut nga paraqitja e sindromës së serotoninës, duloksetin nuk duhet të përdoret në kombinim me frenuesit joselektiv, ireverzibil të monoamin oksidazës (MAOI), jo më pak se 14 ditë nga ndërprerja e terapisë me frenues MAO. Duke marrë parasysh gjysmëkohën e eliminimit të duloksetinës, duhet të kalojnë së paku 5 ditë pas ndërprerjes së përdorimit të duloksetinës para se të fillojë aplikimi i frenuesve MAO (shih seksionin 4.3).

Nuk rekomandohet aplikimi i njëkohëshëm i barit Dulsevia me frenues selektiv, reverzibil MAO, siç është moklobemid (shih seksionin 4.4). Antibiotiku linezolid është frenues joselektiv, reverzibil MAO dhe nuk duhet ti jipet pacientëve në terapi me barin Dulsevia (shih seksionin 4.4).

Frenuesit CYP1A2: Pasi që CYP1A2 merrë pjesë në metabolizmin e duloksetinës, aplikimi i njëkohëshëm i duloksetinës me frenues të fuqishëm CYP1A2 sigurisht do të sjellë deri te rritja e përqendrimit të duloksetinës. Fluvoksamin (aplikuar në dozën prej 100 mg një herë në ditë), frenuesi i fuqishëm CYP1A2, e ka zvogëluar pastrimin e dukshëm të duloksetinës nga plazma për rreth 77% dhe e ka rritur PIKo- për 6 herë. Prandaj, medikamenti Dulsevia nuk duhet të aplikohet në kombinim me frenuesit e fuqishëm CYP1A2 siç është fluvoksamini (shih seksionin 4.3).

Barnat të cilat ndikojnë në sistemin nervor qendror (SNQ): Rreziku nga aplikimi i duloksetinës në kombinim me barnat tjera të cilat ndikojnë në SNQ nuk janë studiuar në mënyrë sistematike, përveç në rastet të cilat janë përshkruar në këtë seksion. Krahas kësaj, këshillohet kujdes në rastet kur duloksetini aplikohet në kombinim me barnat tjera ose substancat të cilat ndikojnë në SNQ, përfshirë alkoolin dhe sedativët (p.sh. benzodiazepinët, substancat e ngjajshme me morfinën, antipsihotikët, fenobarbiton, antihistaminikët sedativ).

Barnat serotonergjike: Në rastet e rralla është raportuar sindroma e serotoninës tek pacientët të cilët përdorin barna nga grupi SSRI/SNRI njëkohësisht me barnat serotonergjike. Rekomandohet kujdes kur duloksetini aplikohet njëkohësisht me barna serotonergjike siç janë SSRI, SNRI, antidepresivët riciklik sikur klomipramina ose amitriptilina; frenuesit MAO sikur moklobemida ose linezolda, tretjet në bazë të lule Basanit (*Hypericum perforatum*), triptani, buprenorfina, tramadoli, petidini dhe triptofani (shih seksionin 4.4).

Efekti i duloksetinës në barnat tjera

Barnat të cilat metabolizohen me ndihmën e CYP1A2: Nuk ka pasur ndikim të dukshëm në farmakokinetikën e teofilinit, i cili është supstrat CYP1A2, gjatë aplikimit të njëkohëshëm me duloksetin (60 mg dy herë në ditë).

Barnat të cilat metabolizohen me ndihmën e CYP2D6: Duloksetini është frenues i moderuar CYP2D6. Kur duloksetini është aplikuar në dozen prej 60 mg dy herë në ditë me dozën e vetme të dezipraminës, supstrati i izoenzimit CYP2D6, PIK i dezipraminës është rritur 3 herë. Aplikimi i njëkohëshëm i duloksetinës (40 mg dy herë në ditë) rritet PIK i tolterodinës (aplikuar në dozën prej 2 mg dy herë në ditë) në gjendje të barazpeshës dinamike për 71%, por nuk ndikon në farmakokinetikën e metabolitëve të tij aktiv 5-hidroksi, pranaj përshtatja e dozës nuk rekomandohet. Këshillohet kujdes në qoftë se duloksetini aplikohet njëkohësisht me medikamente të cilët në masë të madhe metabolizohen me

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

ndihmën e CYP2D6 (risperidon, antidepressivët triciklik siç janë nortriptilin, amitriptilin dhe imipramin), posaçërisht nëse kanë shtrirje të vogël terapeutike (siç janë flekainid, propafenon dhe metoprolol).

Kontraceptivët oral dhe barnat steroide të tjera: Rezultatet e testimit in vitro tregojnë se duloksetin nuk nxit aktivitet katalitik CYP3A. Nuk janë zhvilluar teste specifike in vivo të ndërveprimit të barnave.

Antikoagulantët dhe antitrombotikët: Nevojitet kujdes kur duloksetini kombinohet me antikoagulantët oral ose barnat antitrombocite sepse është i mundshëm rreziku i shtuar nga paraqitja e gjakderdhjes e cila i përshkruhet ndërveprimit farmakodinamik. Më tutje, janë regjistruar vlera të shtuara të INR- kur duloksetini aplikohet tek pacientët të cilët njëkohësisht janë trajtuar me varfarin. Megjithatë, aplikimi i njëkohëshëm i duloksetinit me varfarinin në gjendje të barazpeshës dinamike tek vullnetarët e shëndoshë, në kuadër të testimit farmakologjik klinik, nuk ka rezultuar me ndryshimin e konsiderueshëm klinik të INR-së në raport me vlerat fillestare, si dhe me ndryshimin e farmakokinetikës R- ose S-varfarini.

Efektet e barnave tjera në duloksetin

Antacidët dhe antagonistët e receptorëve H2: Përdorimi i njëkohëshëm i duloksetinit me antacidët të cilët përmbajnë alumini dhe magnez, ose duloksetinës me famotidin, nuk ka ndikuar dukshëm në shpejtësinë ose shkallën e resorbimit të duloksetinës pas aplikimit oral të dozës prej 40 mg.

Induktorët CYP1A2: Analizat farmakokinetike të popullsisë kanë treguar se tek duhanpirësit përqëndrimet e duloksetinës në plazmë janë gati 50% më të ulëta se sa tek personat që nuk konsumojnë duhan.

4.6 Fertiliteti, shtatzënia dhe gjdhënia

Fertiliteti

Në studimet e realizuara në kafshë, duloksetini nuk ka ndikuar në fertilitet tek meshkujt, ndërsa efektet tek gratë janë vërejtur vetëm gjatë dozave të cilat kanë shkaktuar toksicitet tek nënat.

Shtatzënia

Studimet në kafshë kanë treguar toksicitet gjatë niveleve të ekspozueshmërisë sistemike (PIK) të duloksetinës më të ulët se sa ekspozueshmëria klinike maksimale (videti odeljak 5.3).

Dy studime të mëdha vëzhguese nuk kanë sugjeruar rrezik të përgjithshëm nga rritja e keqformimeve kongjenitale të mëdha (një nga SHBA-ja në mesin e 2500 pacientëve që i janë ekspozuar duloksetinës gjatë tremujorit të parë dhe një nga BE-ja në mesin e 1500 pacientëve që i janë ekspozuar duloksetinës gjatë tremujorit të parë). Analiza e keqformimeve specifike, siç janë keqformimet kardiake, shfaq rezultate jobindëse.

Në studimin në BE, ekspozimi i nënës ndaj duloksetinës gjatë shtatzënisë së vonë (në çdo kohë nga java 20 e moshës gestacionale e deri në lindje) është lidhur me një rrezik të shtuar nga lindja e parakohshme (më pak se dyfish, që korrespondon me afërsisht 6 lindje të parakohshme shtesë për 100 gra të trajtuara me duloksetinë në fund të shtatzënisë). Pjesa më e madhe është paraqitur midis javës 35 dhe 36 të shtatzënisë. Kjo lidhje nuk është parë në studimin në SHBA.

Të dhënat vëzhguese të SHBA-së kanë dhënë dëshmi të një rreziku të shtuar (më pak se dyfish) nga hemorragjia pas lindjes pas ekspozimit ndaj duloksetinës brenda muajit para lindjes.

Të dhënat epidemiologjike tregojnë se aplikimi i barnave nga grupi SSRI gjatë shtatzënisë, posaçërisht gjatë shtatzënisë së vonshme, mund të shtojë rrezikun nga paraqitja e hipertensionit persistent të mushkërive tek të posalindurit (PPHN). Edhe pse nuk ka pasur studime të cilat e kanë testuar lidhshmërinë PPHN me terapinë me barna nga grupi SNRI, nuk mund të përjashtohet rreziku i mundshëm tek aplikimi i duloksetinës duke marrë parasysh mekanizmit e veprimit të tij (frenimi i thithjes së serotoninës).

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Si edhe tek barnat tjera serotonergjike, simptomat e pezullimit mund të lajmërohen tek të posalindurit nëse nëna ka përdorë duloksetin në periudhën afër lindjes. Simptomat e pezullimit të terapisë me duloksetin mund të përfshijnë hipotoninë, dridhje, lëvizje me nervozizëm, vështirësi gjatë të ushqyerit, distres respirator dhe konvulsione. Shumica e rasteve janë lajmëruar gjatë lindjes ose brenda disa ditëve pas lindjes.

Bari Dulsevia në shtatzëni guxon të aplikohet vetëm nëse dobia e mundshme e trajtimit e arsyeton rrezikun e mundshëm për foshnjën. Gratë duhet të këshillohen që të lajmërojnë mjekun e vet nëse gjatë terapisë mbeten shtatzënë ose synojnë të mbeten shtatzënë.

Gjithënia

Testimi i realizuar tek 6 paciente në periudhën e laktacionit të cilat nuk i kanë ushqyer me gji fëmijët e tyre ka treguar se duloksetini në qumështin e nënës sekretohet shumë dobët. Doza ditore e vlerësuar të cilët do të merrë foshnja përmes qumështit, e shprehur në mg/kg të masës trupore, është afërsisht 0,14% e dozës të aplikuar tek nëna (shih seksionin 5.2). Pasi që siguria e aplikimit të duloksetinës tek të sapolindurit nuk është e njohur, nuk rekomandohet aplikimi i barit Dulsevia gjatë laktacionit.

4.7 Ndikimi i barit në aftësinë për drejtimin e automejeteve motorike dhe përdorimin e makinave

Nuk janë realizuar studime për aftësinë e drejtimit të automjeteve motorike dhe puna në makina. Aplikimi i barit Dulsevia mund të lidhet me dukurinë e qetësimit dhe marramendjes. Pacientët duhet të paralajmërohen që nëse ndiejnë shqetësim ose marramendje të shmangin punët e rrezikshme potenciale, siç është vozitja ose përdorimi i makinave.

4.8 Efektet anësore

a. Përmbledhje e profilit të sigurisë

Efektet anësore më shpesh të regjistruara tek pacientët në terapi me duloksetin kanë qenë të përziera, kokëdhimbja, goja e thatë, somnolenca dhe marramendja. Megjithatë, shumica e efekteve anësore më të sheshta kanë qenë të buta deri të mesme. Efektet anësore zakonisht janë lajmëruar në fillim të terapisë, dhe shumica janë tërhequr madje edhe gjatë vazhdimit të terapisë.

b. Paraqitja tabelare e efekteve anësore

Tabela 1 e jep paraqitjen e efekteve anësore të përmbledhura përmes raportimit spontan dhe në testimet klinike të kontrolluara me placebo.

Tabela 1: Efektet anësore

Vlerësimi i frekuencës: Shumë të shpeshta ($\geq 1/10$), të shpeshta ($\geq 1/100$ deri $< 1/10$), të pazakonshme ($\geq 1/1\ 000$ deri $< 1/100$), të rralla ($\geq 1/10\ 000$ deri $< 1/1\ 000$), shumë të rralla ($< 1/10\ 000$).

Brenda çdo grupi të frekuencës efektet anësore janë paraqitur sipas shkallës në rënie të seriozitetit.

Shumë të shpeshta	Të shpeshta	Të pazakonshme	Të rralla	Shumë të rralla
<i>Infeksionet dhe infestacionet</i>				
		Laringitis		
<i>Çrregullimet e sistemit imun</i>				

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

			Reaksione anafilaktike Ndjeshmëri	
<i>Çrregullimet endokrinologjike</i>				
			Hipotiroidizëm	
<i>Çrregullimet e metabolizmit dhe ushqimit</i>				
	Oreksi i zvogëluar	Hiperglikemia (e regjistruar posaçërisht tek pacientët me diabet)	Dehidrimi Hiponatriemia SIADH ⁶	
<i>Çrregullimet psikiatrike</i>				
	Pagjumësi Agjitacion Libido i dobët Anksiozë Çrregullim i orgazmit Ëndrra të pazakonshme	Idetë suicidale ^{5,7} Çrregullim i gjumit Bruksizëm Dezorientimi Apatia	Sjellje suicidale ^{5,7} Mania Halucinacione Agresion dhe zemërim ⁴	
<i>Çrregullimet e sistemit nervor</i>				
Kokëdhimbje Përgjumësi	Marramendje Letargji Tremor Parestezi	Mioklonus Akatizi ⁷ Nervozë Çrregullime të kujdesit Disgeuzi Diskinezi Sindroma e këmbëve të shqetësuara	Sindroma e serotoninës ⁶ Konvulzione ¹ Shqetësime psikomotorike ⁶ Sindroma ekstrapiramidale ⁶	
<i>Çrregullimet e syrit</i>				
	Vizion i paqartë	Midriazë Çrregullim i shikimit	Glaukomë	
<i>Çrregullimet e veshit dhe qendrës për barazpeshë</i>				
	Tinitus ¹	Vertigo Dhimbje në veshë		
<i>Çrregullimet kardiologjike</i>				
	Palpitacione	Takikardi Aritmi supraventrikulare,		

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		kryesisht uglavnom fibrilizim atrial		
<i>Çrregullimet vaskulare</i>				
	Rritja e tensionit të gjakut ³ Skuqe me ndjenjën e nxehtësisë	Sinkopë ² Hipertension ^{3,7} Hipotension ortostatik ² Ftohtësia e pjesëve periferike të trupit	Kriza hipertensive ^{3,6}	
<i>Çrregullimet respiratore, torakale dhe mediastinale</i>				
	Teshëtimë	Shtërëngim në fyt Epistaksë	Sëmundja intersticiuale e mushkërive ¹⁰ Pneumoni eozinofile ⁶	
<i>Çrregullimet gastrointestinale</i>				
Të përziera Goja e thatë	Kapllëk Diarre Dhimbe në abdomen Të vjella Dispepsi Flatulencia	Gjakderdhje gastrointestinale ⁷ Gastroenteritis Gogësima Gastritis Disfagi	Stomatitis Gjak i freskët në jashtëqitje Erë e pakëndshme nga goja Kolit mikroskopik ⁹	
<i>Çrregullimet hepatobiliare</i>				
		Hepatitis ³ Rritja e vlerave të enzimeve të mëlçisë (ALT, AST, fosfataza alkale) Pastrimi akut i mëlçisë	Insuficiencia e mëlçisë ⁶ Verdhëza ⁶	
<i>Çrregullimet e lëkurës dhe indit nënlëkuror</i>				
	Djersitje e shtuar Skuqe	Djersitje gjatë natës Urtikari Dermatiti kontaktues Djersitje e ftohtë Reaksione fotosenzitive Tendencë e shtuar ndaj	Stivens-Džonsonov sindrom ⁶ Angioneurotski edem ⁶	Kutani vaskulitis

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		krijimit të mavijosjes		
<i>Çrregullimet e sistemit muskulo- skeletor dhe indit lidhor</i>				
	Dhimbje muskulo- skeletore Spazmë e muskujve	Tension i muskujve Shtrëngim i muskujve	Trizmus	
<i>Çrregullimi i veshkave dhe sistemit urinar</i>				
	Dizuria Polakiuria	Mbajtja e urinës Shtyerja e urinimit Urinimi gjatë natës Poliuria Rrjedha e dobët e urinës	Aroma e pazakonshme e urinës	
<i>Çrregullimet e sistemit reprodutiv të gjirit</i>				
	Mosfunksionini erekttil Çrregullim i ejakulimit Ejakulimi i vonuar	Gjakderdhje gjinekologjike Çrregullime menstruale Mosfunksionimi seksual Dhimbje në testise	Simptomat e menopauzës Galaktorea Hiperprolaktinemi Hemorragjia pas lindjes ⁶	
<i>Çrregullimet e përgjithshme dhe reaksionet në vendin e aplikimit</i>				
	Rëni ⁸ Lodhje	Dhimbje në gjoksë ⁷ Ndjenja e parehatisë Ndenja e të ftohtit, etjes, dridhjes, dobësisë, nxehhtësisë, pengesa gjatë ecjes		
<i>Testimet</i>				
	Zvogëlimi i peshës trupore	Rritja e peshës trupore Rritja e përqëndrimit të fosfokinazës kreatinike në gjak	Rritja e përqëndrimit të kolesterolit në gjak	

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

		Rritja e përqëndrimit të kaliumit në gjak		
--	--	---	--	--

¹ Rastet e konvulzionit dhe tinitusit janë regjistruar edhe pas ndërprerjes së terapisë.

² Rastet e hipotensionit ortostatik dhe sinkopës janë regjistruar posaçërisht në fillim të terapisë.

³ Shih seksionin 4.4.

⁴ Rastet e agresivitetit dhe zemërimit janë regjistruar posaçërisht në fazën e hershme të trajtimit ose pas ndërprerjes së terapisë.

⁵ Rastet e ideve suicidale dhe sjelljes suicidale janë regjistruar gjatë terapisë me duloksetin ose menjëherë pas ndërprerjes së terapisë (shih seksionin 4.4).

⁶ Frekuenca e vlerësuar e efekteve anësore të regjistruara gjatë monitorimit të postmarketingut; nuk janë vërejtur gjatë testimeve klinike të kontrolluara me placebo.

⁷ Nuk dallohet statistikisht dukshëm nga placebo.

⁸ Rëniet kanë qenë më të shpeshta tek personat e moshuar (≥ 65 vjet moshë).

⁹ Frekuenca e vlerësuar në bazë të dhënave të testimeve klinike.

¹⁰ Frekuenca e vlerësuar në bazë të testimeve të kontrolluara me placebo.

c. Përshkrimi i efekteve anësore të përzgjedhura

Ndërprerja e terapisë me duloksetin (posaçërisht kur terapia ndërpritet në mënyrë rapide) shpesh sjellë deri tek paraqitja e simptomave të pezullimit. Efektet anësore të raportuara më shpeshë janë marramendja, çrregullime të shqisave (përfshirë parestezi ose ndjenja të ngjajshme me elektroshokun, posaçërisht në kokë), çrregullime të gjumit (përfshirë pagjumësinë dhe ëndërrat intensive), lodhje, somnolenca, agitacion ose anksozë, të përziera dhe/ose të vjella, tremor, kokëdhimbje, mialgji, nervozizëm, diarre, hiperhidrozë dhe vertigo.

Vështuar në përgjithësi tek aplikimi i barnave nga grupi SSRI dhe SNRI, të gjitha ngjarjet janë të buta deri të mesme dhe të vetëkufizuara, por tek disa pacientë mund të jenë serioze dhe/ose afatgjate. Prandaj këshillohet që terapia me duloksetin gradualisht të ndërprehet kur më nuk është e nevojshme, ashtu që doza gradualisht të zvogëlohet (shih seksionin 4.2 dhe 4.4).

Gjatë 12 javëve të fazës akute tri testime klinike të duloksetinës tek pacientët me dhimbje neuropatike në diabet, janë vërejtur rritje të vogla, por statistikisht të rëndësishme të përqëndrimit të glukozës në gjakun e pacientëve të cilët kanë marrë duloksetin. HbA1c ka qenë stabil edhe tek pacientët të cilët janë trajtuar me duloksetin edhe tek pacientët të cilët kanë marrë placebo. Në vazhdim të këtyre testimeve, të cilat kanë zgjatur deri në 52 javë, HbA1c është rritur si tek të testuarit me duloksetin ashtu edhe tek ata në terapi standarde, por vlera mesatare e shtimit ka qenë për 0,3% më e madhe në grupin i cili ka marrë duloksetin. Gjithashtu, ka ardhur edhe tek rritja e vogël e vlerave të glukozës në gjak dhe kolesterolit të përgjithshëm tek pacientët të cilët janë trajtuar me duloksetin, derisa të njëjtat vlera laboratorike kanë qenë pak më të ulëta në terapinë standarde.

Vlera e intervalit QT të korrigjuar për frekuencën e zemrës tek pacientët të cilët janë trajtuar me duloksetin nuk është dalluar nga vlerat e mëhershme tek pacientët të cilët kanë marrë placebo. Nuk ka pasur dallime të konsiderueshme klinike në vlerat e matura QT, PR, QRS, dhe as të QTcB ndërmjet pacientëve të cilët janë trajtuar me duloksetin dhe të atyre të cilët kanë marrë placebo.

d. Popullata pediatrike

Në kuadër të testimeve klinike, me duloksetin janë trajtuar gjithsejtë 509 pacientë pediatrik të moshës prej 7 deri 17 vjet me depresion të rëndë dhe 241 pacientë pediatrik të moshës prej 7 deri 17 vjet me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës. Në parim, profili i efekteve anësore të duloksetinës të aplikuar tek fëmijët dhe adoleshentët ka qenë i ngjajshëm me atë të regjistruar tek personat e rritur.

Tek gjithsejtë 467 pacientë pediatrik të cilët në testimet klinike fillimisht janë randomizuar të marrin

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

duloksetin, është regjistruar vlera mesatare e zvogëlimit të masës së peshës prej 0,1 kg në javën e 10-të, në krahasim me vlerën mesatare të rritjes së masës prej 0,9 kg tek 353 pacientë të cilët kanë marrë placebo. Pas kësaj, gjatë katër deri gjashtë muaj të vazhdimit të testimit, tek këta pacientë është vërejt tendenca e kthimit në përqindjen fillestare të masës trupore e cila është pritur në bazë të dhënave të popullsisë të grumbulluara tek moshatarët e gjinisë së njëjtë.

Në studimet në popullatën pediatrike të trajtuar me duloksetin, tek fëmijët deri 9 muaj është vërejtë vlera mesatare e përgjithshme e zvogëlimit prej 1% në lartësinë e përqindjes (zvogëlimi prej 2% tek fëmijët (7-11 vjet) dhe rritja prej 0,3% tek adoleshentët (12-17 vjet)) (shih seksionin 4.4).

Raportimi i efekteve anësore të dyshimta

Raportimi i dyshimeve në reaksionet anësore pas fitimit të lejes për barin është i rëndësishëm. Me këtë mundësohet përcjellja e raportit të dobisë dhe rrezikut të barit. Punëtorët shëndetësor duhet të lajmërojnë çdo dyshim në reaksionet anësore në këtë bar përmes sistemit nacional për raportim.

4.9 Mbidozimi

Janë raportuar rastet e mbidozimit me duloksetin në dozat prej 5400 mg, kur është aplikuar vetëm ose në kombinim me barnat tjera. Ka pasur disa raste të vdekjes, kryesisht tek mbidozimi i kombinuar, por edhe tek aplikimi i vetëm duloksetinës në dozën prej përafërsisht 1000 mg. Shenjat dhe simptomat e mbidozimit (kur duloksetin aplikohet vetëm ose në kombinim me medikamentet tjera) kanë përfshirë somnolencën, komën, sindromën e serotoninës, konvulsione, të vjella dhe takikardi.

Nuk është i njohur antidoti specifik për duloksetin, por nëse paraqitet sindroma e serotoninës, mund të shqyrtohet terapia specifike (si p. terapia me ciproheptadin dhe/ose rregullimi i temperaturës trupore). Duhet të sigurohet kalueshmëria e rrugëve të frymëmarrjes. Rekomandohet përcjellja e punës së zemrës dhe shenjave vitale, duke aplikuar masa adekuate simptomatike dhe suportive. Pastrimi i lukthit mund të indikohet në qoftë se mund të kryhet shpejtë pas marrjes së barrit ose tek pacientët simptomatik. Karboni aktiv mund të jetë i dobishëm në kufizimin e resorbimit. Duloksetin ka vëllim të madh të distribuimit kështu që e forcon diurezën, hemoperfuzia dhe ndryshimi me perfuzion ndoshta nuk do të kishin qenë të dobishme.

5. TË DHËNAT FARMAKOLOGJIKE

5.1 Të dhënat farmakodinamike

Grupi farmakoterapeutik: psikoanaleptikët, antidepressivët tjerë, ATC kod: N06AX21

Mekanizmi i veprimit

Duloksetin është frenues i kombinuar i rimarrjes së serotoninës (5-HT) dhe noradrenalinës (NA). Dobët e frenon rimarrjen e dopaminës dhe nuk tregon afinitet të rëndësishëm për receptorët histaminik, dopaminergjik, holinergjik dhe adrenergjik. Duloksetin doza-e varur e rritë përqëndrimin Ekstracelular të serotoninës dhe noradrenalinës në pjesët e ndryshme të trurit tek kafshët.

Efektet farmakodinamike

Duloksetin e ka normalizuar prapën e dhimbjes tek disa modele paraklinike të dhimbjes neuropatike dhe inflamatore dhe e ka zvogëluar sjelljen lidhur me dhimbjen tek modelet e dhimbjes perzistente. Konsiderohet se veprimi frenues i duloksetinës në dhimbje është rezultat i potencimit descendent të rrugëve për dhimbjen 14 prej 20 në sistemin nervor qendror.

Efikasiteti klinik dhe siguria

Episoda e depresionit të madh: Duloksetin është testuar në kuadër të programit klinik i cili ka përfshirë

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

3158 pacientë (ekspozueshmëria 1285 pacientë-vit) të cilët i kanë përmbushur kriteret DSM-IV për depresionin e madh. Efikasiteti i duloksetinit gjatë dozës së rekomanduar prej 60 mg një herë në ditë është treguar në tri prej tri studimeve të kontrolluara placebo, dyfish të verbëra, të randomizuara, në fazën akute, tek personat e rritur me depresion të rëndë, të trajtuar në kushte jashtë klinike me doza fikse. Vështruar në përgjithësi, efikasiteti i duloksetinës në doza ditore prej 60 deri 120 mg është treguar në gjithsejt pesë nga shtatë studime të kontrolluara placebo, dyfish të verbëra, të randomizuara në fazën akute tek personat e rritur me episodën e depresionit të madh të trajtuar në kushte jashtë klinike me doza fikse.

Duloksetin është treguar statistikisht superior në krahasim me placebon të matur përmes avansimit në rezultatin e përgjithshëm prej 17 treguesve sipas shkallës së Hamiltonit (engl. Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D) rangimi i depresionit (përfshirë simptomat emocionale dhe somatike të depresionit). Përgjigja terapeutike dhe shkalla e remisimit kanë qenë gjithashtu të rëndësishme më të madhe statistikore gjatë përdorimit të duloksetinës në krahasim me placebo. Vetëm një numër i vogël i pacientëve të përfshirë në studimin e rëndësishëm ka pasur episodën e depresionit të madh (HAM-D në fillim të trajtimit >25).

Në testimin e parandalimit të relapsit, pacientët të cilët kanë reaguar në trajtimin akut të hapur me Duloksetin në dozën prej 60 mg një herë në ditë në kohëzgjatje prej 12 javëve janë randomizuar ose në grupin i cili 6 muajt e ardhshëm ka marrë duloksetin në dozën prej 60 mg një herë në ditë ose në grupin i cili ka marrë placebo. Duloksetin në dozën prej 60 mg një herë në ditë ka qenë statistikisht dukshëm më superior në krahasim me placebo ($p = 0,004$) duke marrë parasysh masën primare të rezultetit-parandalimi i relapsit të depresionit, të matur me kohën deri te paraqitja e relapsit. Incidenca e relapsit gjatë 6 muajve të monitorimit dyfish të verbër ka qenë 17% tek pacientët të cilët kanë marrë duloksetin dhe 29% tek ata të cilët kanë marrë placebo.

Gjatë fazës së studimit 52 javor dyfish të verbër, të kontrolluar placebo, pacientët me depresion të rëndë periodik të trajtuar me duloksetin kanë pasur periudhë dukshëm më të gjatë pa simptoma ($p < 0,001$) në krahasim me pacientët të cilët kanë marrë placebo. Të gjithë pacientët paraprakisht në fazën e hapur të studimit (gjatë 28 deri 34 javë) kanë reaguar në dozat prej 60 deri 120 mg duloksetin në ditë. Gjatë fazës së studimit 52 javor dyfish të verbër, të kontrolluar placebo, tek 14,4% e pacientëve të trajtuar me duloksetin dhe tek 33,1% e pacientëve të cilët kanë marrë placebo, ka ardhë deri tek rikthimi i simptomave të depresionit ($p < 0,001$).

Efekti i duloksetinës në dozën prej 60 mg një herë në ditë tek pacientët e moshuar me depresion (≥ 65 vjet) posaçërisht është testuar në studimin i cili ka treguar dalimin e konsiderueshëm në zvogëlimin e rezultetit HAMD17 tek pacientët të cilët janë trajtuar me duloksetin në krahasim me ata të cilët kanë marrë placebo. Toleranca e duloksetin në dozën prej 60 mg një herë në ditë tek personat e moshuar ka qenë e krahasueshme me atë që është vërejtë tek personat e rritur të rinjë. Megjithatë, të dhënat e fituara tek pacientët e moshuar të ekspozuar ndaj dozës maksimale (120 mg në ditë) janë të kufizuara, prandaj rekomandohet kujdes gjatë trajtimit të kësaj popullate.

Çrregullimi i gjeneralizuar i anksozës: Duloksetin është treguar statistikisht dukshëm më superior në krahasim me placebo në pesë nga pesë studimet e realizuara, prej të cilëve katër kanë qenë të randomizuara, dyfish të verbëra, studime të kontrolluara placebo në fazën akute, ndërsa në një studim është testuar parandalimi i relapsit tek pacientët e rritur me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës. Duloksetin është treguar statistikisht dukshëm më superior në krahasim me placebo, të matur me përmirësimin e përgjithshëm në shkallën e Hamiltonit të anksozës (engl. Hamilton Anxiety Scale, HAM-A) dhe dëmtimin e funksionit të përgjithshëm sipas shkallës Sheehan- të paafëtisë (engl. Sheehan Disability Scale, SDS). Norma e përgjigjes në terapi dhe norma e remisimit kanë qenë gjithashtu më të mëdha tek duloksetina në 15 prej 20 në krahasim me placebo. Rezultatet e efikasiteti të duloksetinës kanë qenë të krahasueshme me rezultatet e venlafaksinës në kuptimin e përmirësimit të rezultetit të përgjithshëm në shkallën HAM-A.

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Në studimin e hapur të preventivës së relapsit, pacientët të cilët kanë reaguar ndaj trajtimit akut me duloksetin në dozë prej 60 mg një herë në ditë në kohëzgjatje prej 6 muajve, janë randomizuar ose në grupin i cili në 6 muajt e ardhshëm ka marrë duloksetin ose në grupin i cili ka marrë placebo. Duloksetini në dozë prej 60 mg deri në 120 mg një herë në ditë ka qenë statistikisht dukshëm më superior në krahasim me placebon ($p = 0,001$) në preventivën e relapsit, e matur me kohën deri në paraqitjen e relapsit. Incidenca e relapsit gjatë 6 muajve të periudhës dyfish të verbër të përcjelljejs ka qenë 14% te pacientët të cilët kanë marrë duloksetin dhe 42% te ata që kanë marrë placebo.

Efikasiteti i duloksetinit në dozë prej 30-120 mg (dozimi fleksibil) një herë në javë te pacientët e moshuar (>65 godina) me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës është vlerësuar në studimin i cili ka treguar përmirësim të dukshëm statistikor të rezultatit të përgjithshëm të shkallës HAM te pacientët të cilët janë trajtuar me duloksetin në krahasim me ata që kanë marrë placebo. Efikasiteti dhe siguria e duloksetint në dozë prej 30-120 mg një herë në ditë te pacientët e moshuar me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës kanë qenë të ngjashme me ato që janë vënë re te studimet me pacientë të ri dhe të rritur. Por, të dhënat për pacientët e moshuar të ekspozuar ndaj dozës maksimale prej (120 mg në ditë) janë të kufizuara dhe për këtë arsye rekomandohet të bëhet kujdes te aplikimi i kësaj doze në popullatën e pacientëve të moshuar.

Dhimbja diabetike neuropatike periferike: Efikasiteti i duloksetinit në terapinë e dhimbjes diabetike neuropatike është vërtetuar në dy studime të randomizuara, të kontrolluara, dyfish të verbëra, placebo në kohëzgjatje prej 12 javëve, me dozë fikse te pacientët e rritur (22 deri 88 vjet) që kanë pasur dhimbje diabetike dhe neuropatike më së paku 6 muaj. Pacientët të cilët kanë përmbushur kriterin diagnostik për çrregullim të madh depresiv nuk kanë qenë të përfshirë në këto studime. Parametri primar ka qenë vlera mesatare e dhimbjes 24-orëshe gjatë një jave, të cilat pacientët cdo ditë i kanë shënuar në ditar sipas shkallës së Likertit me 11 pikë.

Në të dyja studimet, duloksetini në dozë prej 60 mg një herë në ditë dhe 60 mg dy herë në ditë dukshëm kanë zvogëluar dhimbjen në krahasim me placebom. Efekti te disa pacientë ka qenë i dukshëm në javën e parë të terapisë. Dallimi në përmirësimin mesatar në mes të këtyre dy grupeve të studiuar në trajtimin aktiv nuk ka qenë e rëndësishme. Më së paku 30% e zvogëlimit të dhimbjes së raportuar te afërsisht 65% e pacientëve të trajtuar me duloksetin në krahasim me 40% të atyre që kanë marrë placebo. Vlerat e përshtatshme për zvogëlimin e dhimbjes nga më së paku 50% kanë qenë 50% dhe 26%, me radhë. Norma e përgjigjes klinike (50% ose përmirësim më i madh (lehtësim i dhimbjes)) ka qenë e analizuar në krahasim me atë nëse pacienti ka ndjerë përgjumje gjatë terapisë ose jo. Te pacientë të cilët nuk kanë ndjerë përgjumje, përgjigja klinike është vënë re te 47% pacientë të cilët kanë marrë duloksetin dhe 27% pacientë në placebo. Norma e përgjigjes klinike te pacientët të cilët kanë ndjerë përgjumje ka qenë 60% me duloksetin dhe 30% me placebo. Pacientët te të cilët nuk ka ardhur deri te zvogëlimi i dhimbjes për 30% gjatë 60 ditëve të terapisë kanë pasur pikëpamje që të arrijnë këtë nivel gjatë trajtimit të mëtutjeshëm.

Në studimin e hapur, afatgjatë, të pakontrolluar, zvogëlimi i dhimbjes te pacientët të cilët janë përgjigjur në terapinë akute 8-javore me duloksetin 60 mg, një herë në ditë, është mbajtur gjatë 6 muajve të ardhshëm, e matur nëpër ndryshime 24-orëshe të të dhënave për dhimbjen mesatare me anë të pyetësorit të shkurtër për dhimbjen (Brief Pain Inventory, BPI).

Popullata pediatrike

Duloksetini nuk është hulumtuar te pacientët më të vegjël se 7 vjet. Dy studime klinike të randomizuara, dyfish të verbëra paralele janë zbatuar te 800 pacientë pediatrik të moshës prej 7 deri 17 vjet me episod të depresionit të madh (shih seksionin 4.2). Këto studime kanë përfshirë fazën akute 10-javore placebo të kontrolluar dhe krahasuesin aktiv (fluoksetin) pas së cilës ka vijuar periudha gjashtëmujore e terapisë aktive të kontrolluar të vazhduar. As duloksetini (30-120 mg) dhe as kontrolli aktiv (fluoksetin 20-40 mg) nuk janë dalluar dukshëm statistikisht në krahasim me placebon në pikëpamje të rezultatit të përgjithshëm në shkallën e depresivitetit të fëmijët (Children's Depression Rating Scale, revised, CDRS-

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

R), nga fillimi deri në fund të studimit. Ndërprerja e trajtimit për shkak të efekteve të padëshirueshme ka qenë më e shpeshtë te pacientët të cilët kanë marrë duloksetin se sa te ata me fluoksetin, kryesisht për shkak të mundimit. Gjatë fazës akute 10-javore të studimit të sjelljes suicidale janë paraqitur me: duloksetin 0/333 [0%], fluoksetin 2/225 [0,9%] dhe placebo 1/220 [0,5%]. Gjatë kohëzgjatjes 36 javore, kohëzgjatja 36 javore e studimit, te 6 nga 333 pacientë të cilët janë të randomizuar që të marrin duloksetin dhe te 3 nga 225 pacientë të randomizuar që të marrin fluoksetin, është paraqitur sjellja suicidale (incidenca e përshtatur ndaj eksponimit ka qenë 0,039 raste sipas pacientit-vitit për duloksetin dhe 0,026 për fluoksetin). Përveç kësaj, te një pacient, i cili ka kaluar nga placebo në duloksetin, sjellja suicidale është paraqitur pas kalimit në duloksetin.

Është zbatuar studimi i randomizuar, dyfish i verbër i kontrolluar te 272 pacientë të moshës prej 7 deri 17 vjet me çrregullim të gjeneralizuar të anksozës. Studimi është përbërë nga faza 10-javore akute e kontrolluar placebo, pas së cilës ka vijuar periudha 18-javore e zgjatjes së terapisë. Në këtë studim është përdorur regjimi fleksibil i dozimit për të mundësuar rritje graduale të dozës nga 30 mg një herë në ditë deri në doza më të mëdha (më së shumti 120 mg një herë në javë).

Trajtimi me duloksetin ka treguar statistikisht përmirësim dukshëm më të madh të simptomave të çrregullimit të anksozës, e matur me rezultatin e peshës së çrregullimit të gjeneralizuar të anksozës, në shkallën e anksozës të fëmijët (angl. Pediatric Anxiety Rating Scale, PARS) (vlera mesatare e dallimit në mes të duloksetinit dhe placebo ka qenë 2,7 pikë [95% CI 1,3-4,0]) pas 10 javëve të trajtimit. Mbajtja e efektit nuk është vlerësuar. Gjatë fazës akute 10-javore të trajtimit nuk ka pasur dallim të rëndësishëm statistikor në mes të grupeve të cilat kanë marrë duloksetin respektivisht placebo duke pasur parasysh ndërprerjen e terapisë për shkak të efekteve të padëshirueshme. Te dy pacientët të cilët nga faza akute kanë kaluar në placebo me duloksetin është shënuar sjellje suicidale gjatë terapisë me duloksetin në vazhdim të studimit. Konkludimi për marrëdhënien e përgjithshme të dobisë dhe rrezikut në këtë grup moshë nuk është arritur (shih seksionet 4.2 dhe 4.8).

Një studim i vetëm është kryer tek pacientët pediatrikë me sindromën e fibromialgjisë primare të të miturve (ang. JPFS), në të cilin grupi i trajtuar me duloksetin nuk është ndarë nga grupi placebo për masën parësore të efikasitetit. Prandaj, nuk ka dëshmi të efikasitetit tek kjo kategori e pacientëve pediatrikë. Ky studim i paralel i randomizuar, dyfish i verbër, i kontrolluar nga placebo, i duloksetinës është kryer tek 184 adoleshentët e moshës 13 deri në 18 vjeç (mosha mesatare 15,53 vjeç) me JPFS. Studimi ka përfshirë një periudhë -trembëdhjetë javore dyfish të verbër gjatë së cilës pacientët janë trajtuar sipas rastit me duloksetin 30 mg/60 mg, ose placebo në ditë. Duloksetina nuk ka treguar efikasitet në reduktimin e dhimbjes siç matet me masën e rezultatit parësor të pikës përfundimtare të rezultatit mesatar të dhimbjes së Inventarit të Shkurtër të Dhimbjes (ang. BPI): ndryshimi mesatar i katrorëve më të vegjël (LS) nga baza fillestare në rezultatin mesatar të dhimbjes BPI përgjatë 13 javëve ka qenë -0,97 në grupin e trajtuar me placebo-s, krahasuar me -1,62 në grupin e trajtuar me duloksetin 30/60 mg ($p = 0,052$). Rezultatet e sigurisë nga ky studim kanë qenë në përputhje me profilin e njohur të sigurisë të duloksetinës.

Agjencioni Evropian për medikamente ka hequr obligimin e raportimit të rezultateve të studimit me duloksetin në të gjitha nëngrupet e popullatës pediatrike në terpinë e depresionit të madh, dhimbjes neuropatike në diabet dhe çrregullimin e gjeneralizuar të anksozës. Shih seksionin 4.2 për informacione për aplikimin e barit në popullatën pediatrike.

5.2 Të dhënat farmakokinetike

Duloksetini aplikohet si enantiometër i veçantë. Duloksetini në mënyrë ekstenzive metabolizohet me anë të enzimeve oksidative (CYP1A2 dhe CYP2D6 polimorf), pas së cilës vijon konjugacioni. Farmakokinetika e duloksetinit tregon variabilitet të madh ndër-individual (përgjithësisht 50-60%), Pjesërisht për shkak të gjinisë, moshës, statusit të duhanpirjes dhe CYP2D6 statusit metabolik.

Resorbimi: Duloksetini pas aplikimit oral resorbohet mirë, me ç'rast koncentrimi maksimal në plazmë (C_{max}) arrihet 6 orë pas aplikimit. Biodisponueshmëria absolute e duloksetinit pas aplikimit oral është prej 32% deri më 80% (vlera mesatare 50%). Ushqimi zgjat kohën deri te arritja maksimale e

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

koncentrimin nga 6 në 10 orë dhe zvogëlon shkallën e resorbimit në mënyrë të parëndësishme (për rreth 11%). Ndryshimet e dhëna nuk kanë rëndësi klinike.

Distribucioni: Afërsisht 96% e duloksetinit lidhet për proteinat humane në plazmë. Duloksetini lidhet edhe për albumina dhe alfa1- glikoproteinën e thartë. Dëmtimi i funksionit të veshkave ose mëlçisë nuk ndikon në lidhshmërinë me proteina.

Biotransformimi: Duloksetini metabolizohet në masë të madhe dhe metabolitet kryesisht sekretohen me urinë. Të dy citokromet, P450-2D6 dhe 1A2 katalizojnë formimin e dy metaboliteve kryesore, 4-hidroksi-duloksetini i cili jep konjugat glukuronid dhe 5- hidroksi, 6-metoksi-duloksetini i cili jep konjugat të sulfatit. Në bazë të studimeve in vitro, konsiderohet se metabolitet qarkulluese të duloksetinit janë farmakologjikisht joaktive.

Farmakokinetika e duloksetinit nuk është studiuar veçanërisht në grupin e pacientëve të cilët bëjnë pjesë në metabolizues të ngadalshëm në krahasim me CYP2D6. Të dhënat e kufizuara tregojnë se koncentrimet e duloksetinit në plazmë janë më të larta te këta pacientë.

Eliminimi: Gjysmëkoha e eliminimit të duloksetinit sillet në distancë prej 8 deri në 17 orë (mesatarisht 12 orë). Klirensi i duloksetinit nga plazma pas aplikimit intravenoz të dozës sillet në dallim prej 22 l/h deri 46 l/h (mesatarisht 36 l/h). Klirensi i duloksetinit nga plazma pas aplikimit oral të dozës sillet në dallim prej 33 deri 261 l/h (mesatarisht 101 l/h).

Grupet e posaçme të popullatës

Gjinia: Janë vënë re dallime në farmakokinetikën në mes të burrave dhe grave (klirensi nga plazma te femrat është afërsisht 50% më i vogël). Në bazë të përputhshmërisë së dallimit në të cilin sillen vlerat e klirensit, dallimet në farmakokinetikën në mes të gjinive nuk i shkojnë në dobi rekomandimit që te femrat të përdoret doza më e ulët.

Mosha: Janë vënë re dallime në farmakokinetikën në mes të pacientëve të moshës së re dhe pacientëve të moshuar (≥65 vjeç) (te pacientët e moshuar PIK është rreth 25% më i mdh, kurse gjysmëkoha e eliminimit rreth 25% më e gjatë), edhe pse madhsia e këtyre dallimeve nuk është e mjaftueshme që të arsyetojë përshtatshmërinë e dozës. Si rekomandim i përgjithshëm, këshillohet të bëhet kujdes në terapinë e personave të moshuar (shih seksionin 4.2 dhe 4.4).

Dëmtimi i funksionit të veshkave: Pacientët në fazën terminale të sëmundjes së veshkave, të cilët janë në dializë, kanë pasur vlera dyfish më të mëdha të Cmax dhe PIK të duloksetinit se sa të studiuarit e shëndetshëm. Të dhënat për farmakokinetikën e duloksetinit te pacientët me dëmtim të lehtë ose mesatar të funksionit të veshkave janë të kufizuara.

Dëmtimi i funksionit të mëlçisë: Dëmtimi mesatar i funksionit të mëlçisë (Child-Pugh klasa B) ka ndikuar në farmakokinetikën e duloksetinit. Në krahasim me të studiuarit e shëndetshëm, te pacientët me funksion mesatar të mëlçisë klirensi i duloksetinit në plazmë ka qenë 79% më i vogël, gjysmëkoha terminale e eliminimit ka qenë 2,3 herë më e gjatë, kurse PIK ka qenë 3,7 herë më i madh. Farmakokinetika e duloksetinit dhe metaboliteve të tij nuk është studiuar te pacientët me insuficien të mesatare dhe të rëndë të mëlçisë.

Nënat të cilat ushqejnë fëmijën me gji: Disponueshmëria e duloksetinit është studiuar te 6 nëna që ushqejnë fëmijët me gji të cilat kanë kaluar më së paku 12 javë nga lindja. Duloksetini është detektuar në qumështin e nënës dhe koncentrimi i barazpeshës në qumësht ka qenë rreth një të katërtën e koncentrimin në plazmë. Sasia e duloksetinit në qumështin e nënave ka qenë afërsisht 7 mikrogram/në ditë gjatë dozimit prej 40 mg dy herë në ditë. Laktacioni nuk ndikon në farmakokinetikën e duloksetinit.

Popullata pediatrike: Farmakokinetika e duloksetinit te pacientët pediatrik të moshës prej 7 deri 17 vjet me çrregullime të mëdha të depresionit, pas aplikimit oral të dozës prej 20 deri 120 mg, një herë në ditë

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

është karakterizuar me anë të modelit të analizës së popullacionit në bazë të të dhënave nga tre studime. Me modelin koncentrimet e parashikuara të barazpeshës së koncentrimin të duloksetinit në plazmën e pacientëve pediatrik, kanë qenë kryesisht në shtrirjen e koncentrimin të shënuar te pacientët e rritur.

5.3 Të dhënat paraklinike për sigurinë e barit

Duloksetini nuk ka qenë gjenotoksik në setin standard të testeve dhe nuk ka qenë kancerogjen te minjtë. Qelizat e multinukleusit janë vënë re në mëlçinë e minjve në mungesë të ndryshimeve tjera histopatologjike në studimin e hulumtimit të kancerogjenitetit te minjtë. Mekanizmi i shkaktimit dhe rëndësia klinike e kësaj nuk janë të njohura. Minjtë e gjinisë femërore që kanë marrë duloksetin gjatë 2 viteve kanë pasur incidencë më të madhe të adenomave hepatocelulare dhe karcinoma vetëm gjatë dozave të mëdha (144 mg/kg/në ditë), por është konsideruar se kjo është pasojë sekundare e induksionit të enzimeve mikrozomale të mëlcisë. Relevanca e këtyre të dhënave të marra te minjtë për njerëzit nuk është e njohur. Minjtë e gjinisë femërore që kanë marrë duloksetin (45 mg/kg/në ditë) para dhe gjatë mbarësimit dhe gjatë shtatzënisë së hershme kanë treguar: sasi të zvogëluar të marrjes së ushqimit dhe zvogëlim të peshës trupore, ndërprerje të ciklit estrus, indeksi i zvogëluar i të vegjëlvë të lindur të gjallë, mbijetesa e zvogëluar të të vegjëlvë dhe ngecje në rritje të të vegjëlvë, gjatë eksponimit sistematik që i përgjigjet eksponimit maksimal klinik (PIK). Në studimin e hulumtimit të embriotoksicitetit te lepuijt, është vënë re incidencë më e madhe e malformimeve kardiovaskulare dhe skeletore gjatë eksponimit sistematik më të vogël se eksponimi maksimal klinik (PIK). Në studimin tjetër në të cilin është shqyrtuar doza më e madhe e kripërave të tjera të duloksetinit nuk janë vënë re malformime. Në studimet prenatale/postnatale të toksicitetit te minjtë, duloksetini ka indukuar efekte të padëshirueshme në sjelljen e të vegjëlvë gjatë eksponimit më të ulët nga eksponimi klinik maksimal (PIK).

Studimet te minjtë e vegjël tregojnë për: paraqitjen e efekteve kalimtare në statusin neurologjik; zvogëlimi i dukshëm i peshës trupore dhe zvogëlimi i marrjes së ushqimit; induksioni i enzimeve të mëlcisë dhe vakuolizimi hepatocellular në dozat prej 45 mg/kg/në ditë. Profili i përgjithshëm i toksicitetit të duloksetinit te minjtë e vegjël ka qenë i ngjashëm me profiling e toksicitetit te minjtë e mëdhenj. Koncentrimet të cilat nuk kanë shkaktuar efekte anësore janë arritur me dozat prej 20 mg/kg/dan.

6. TË DHËNAT FARMACEUTIKE

6.1 Lista e substancave ndihmëse

Përmbajtja e kapsulës

Sfera të sheqerit (saharozë, amidon misri)
Hipromelozë 6 cP
Saharozë
Hipromelozë ftalat
Talk
Trietil citrat

Mbështjellësi i kapsulës

Xhelatina
Titan-dioksid (E171)
Indigotin (E132)
Oksid i verdhë i hekurit (E172) – vetëm në kapsulat prej 60 mg
Ngjyrë (shelak, oksid i zi hekuri (E172))

6.2 Inkompatibiliteti

1.3.1	Duloxetine
SPC, Labeling and Package Leaflet	KO-Kosovo

Nuk janë të njohura.

6.3 Afati i përdorimit

24 muaj

6.4 Masat e posaçme të sigurisë për ruajtje

Të ruhet në temperaturë deri më 25°C.
Ruajeni në paketim origjinal të mbrojtur nga lagështia.

6.5 Natyra dhe përmbajtja e paketimit

Blistera (OPA/Alu/[HDPE/PE + DES nga CaO/HDPE] folia – Alu/PE foli): 28 kapsula të forta acido-rezistente, në kuti.

6.6 Masat e posaçme të sigurisë gjatë ruajtjes

Nuk ka kërkesa të posaçme.
Çdo bar i papërdorur ose material duhet të deponohet në përputhje me rregullat në fuqi.

7. BARTËSI I AUTORIZIMIT TË MARKETINGUT

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slloveni

8. NUMRI(AT) E AUTORIZIMIT

MA-5905/31/10/2019, MA-5906/31/10/2019

9. DATA E AUTORIZIMIT TË PARË DHE DATA E RINOVIMIT TË AUTORIZIMIT

Data e autorizimit të parë: 31.10.2019
Data e ripërtirjes së fundit:

10. DATA E REVIZIONIT TË TEKSTIT

12/2024