

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

DUKSET® 30 mq qastrorezistent kapsullar
DUXET®

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 kapsulda 30 mq duloksetinə ekvivalent miqdarda duloksetin hidroxlorid vardır.

Köməkçi maddələr: neytral pellet ölçü 26 (0,6 – 0,7 mm), hidroksipropilmetilsellüloza 603, saxaroza kristallik, talk, trietilsitrat, hipromelloza asetat suksinat-LF (HPMC-AS-LF), 25 %-li ammonium-hidroksid məhlulu, Opadry ağ 02A28361 (Hipromelloza, titan dioksid, talk), Opaque tünd göy (Cap) [FD&C göy 2/indiqokarmin (E132), titan dioksid (E171), su, jelatin], Opaque ağ (Body) [Titan dioksid (E171), su, jelatin].

Təsviri

Kapsulun möhtəviyyatı: ağ və bej pelletlərdir.

Kapsullar: №: 3 bərk jelatin kapsullar qeyri-şəffaf ağ cisim və qeyri-şəffaf tünd mavi qapaq ilə.

Farmakoterapevtik qrupu

Digər antidepressantlar.

ATC kodu: N06AX21.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Təsir mexanizmi

Duloksetin, serotoninin (5-HT) və noradrenalinin (NA) geriye tutulmasının inhibitorudur. O, dofaminin geriye tutulmasını zəif inhibə edir, histaminergik, dofaminergik, xolinergik və adrenergik reseptorlara əhəmiyyətli affiniyi yoxdur. Duloksetin heyvanlarda beyinin müxtəlif sahələrində dozadan asılı olaraq serotoninin və noradrenalinin ekstrasellülar səviyyələrini artırır.

Duloksetin, preklinik modellərdə bir çox neyropatik və iltihabi ağrılarda, ağrı sərhədini və davamlı ağrı modellərində zəiflədilmiş ağrı davranışını normallaşdırır. Duloksetinin ağrıkəsici effekti, mərkəzi sinir sistemində ağrı ötürücü yolların potensialının azaldılması nəticəsində təmin olunur.

Klinik effektivliyi və təhlükəsizliyi

Böyük depressiv pozğunluqlar

Duloksetin böyük depressiyanın DSM-IV kriteriyasına cavab verən 3158 pasiyentin (1285 bir neçə il qəbul edən pasiyent) iştirak etdiyi klinik proqramda tədqiq olunmuşdur. Duloksetinin effektivliyi, böyük depressiv pozğunluqlarda, yetkin şəxslərdə, tövsiyə olunan stabil 60 mq dozada gündə bir dəfə üç randomizə olunmuş ikili kor, plasebo nəzarətli tədqiqatda nümayiş olunmuşdur. Ümumiyyətlə, duloksetinin yetkin şəxslərdə, gündəlik 60-120 mq dozada, böyük depressiv pozğunluqlar zamanı effektivliyi 7 randomizə olunmuş, ikili kor, plasebo-nəzarətli tədqiqatdan 5-də nümayiş olunmuşdur.

Duloksetin 17-bəndli Hamilton Depressiya Qiymətləndirmə Şkalasına (HAM-D) görə həmçinin (depressiyanın emosional və somatik simptomları daxil olmaqla) plasebo ilə müqayisədə statistik üstünlük nümayiş etdirmişdir.

Duloksetinlə müalicəyə cavab və remissiya, plasebo ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli yüksək olmuşdur. Əsas klinik tədqiqatlara daxil olmuş pasiyentlərin yalnız çox az bir hissəsində ağır depressiya olmuşdur (HAMD>25).

Residivin qarşısının alınması tədqiqatında, 12 həftə, gündə 1 dəfə olmaqla, 60 mq duloksetinlə aktiv müalicəyə cavab verən pasiyentlər, növbəti 6 ay üçün 60 mq gündə 1 dəfə

duloksetin və ya plasebo olmaqla randomizə olunmuşlar. Depressiyanın residivinin qarşısının alınması, residivə qədər müddət kimi, birincili qiymətləndirmə zamanı, Duloksetin 60 mq gündə bir dəfə plasebo ilə müqayisədə ($p=0.004$) əhəmiyyətli üstünlük nümayiş etdirmişdir. İkili-kor 6 aylıq nəzarət müddətində residivlərin rastgəlməsi duloksetin və plasebo üçün müvafiq olaraq 17 % və 29 % olmuşdur.

Böyük depressiya pozğunluqlarının profilaktikasının öyrənilməsi məqsədi ilə aparılmış 52 həftəlik ikili kor, plasebo kontrollu tədqiqatda, uzunmüddətli remissiya əldə etmiş pasiyentlər, gündə 60 mq duloksetin və plasebo almaqla 6 aylıq randomizə edilmişlər ($p<0.001$). Bütün pasiyentlər əvvəlki açıq müalicə zamanı, 60-120 mq/gün dozada duloksetinlə müalicəyə (28-34 həftə) cavab vermişlər. Tədqiqatın 52 həftəlik ikili kor fazasında 14,4 % duloksetinlə müalicə almış pasiyentlər və 33,1 % plasebo ilə müalicə almış pasiyentlər depressiya simptomlarını yenidən müşahidə etmişlər ($p<0.001$).

Duloksetinin depressiyalı yetkin pasiyentlərdə, (≥ 65 yaş) 60 mq gündə bir dəfə effektivliyi xüsusi tədqiqatda müşahidə olunmuşdur və HAM-D17 şkalası üzrə, plasebo ilə müqayisədə balların statistik əhəmiyyətli azalması göstərilmişdir. Yetkin pasiyentlərdə, gündə bir dəfə 60 mq dozada duloksetinin qəbulu, eyni dozada duloksetinin yetkin cavan insanlarda qəbulundan fərqlənməmişdir. Buna baxmayaraq, yaşlı pasiyentlərin maksimal doza (120 mq) qəbul etməsi haqda məlumatlar məhduddur və buna görə yaşlı pasiyentlərin müalicəsində ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur.

Generalizəolunmuş həyəcan pozğunluqları

Duloksetin, yetkin şəxslərdə kəskin generalizə olunmuş həyəcan pozğunluqlarının və onların residivlərinin profilaktikasında, 5 tədqiqatın 5-ində də statistik əhəmiyyətli üstünlük nümayiş etdirmişdir. Bu tədqiqatların 4-ü ikili kor, plasebo kontrollu, randomizə olunmuşdur.

Duloksetin plasebo ilə müqayisədə Hamilton Həyəcanlıq Şkalasının (HAM-A) ümumi ballarının və Sheehan Disability Scale (SDS) şkalasına görə global funksional pozulma ballarının yaxşılaşması ilə statistik əhəmiyyətli üstünlük nümayiş etdirmişdir.

Müalicəyə cavab və remissiya da həmçinin, duloksetin alan qrupda plasebo ilə müqayisədə daha yüksək olmuşdur. Duloksetin HAM-A ümumi ballarına görə venlafaksinlə müqayisə olunan effektivlik nümayiş etdirmişdir.

Residivlərin profilaktikası tədqiqatında, duloksetinlə aktiv müalicəyə cavab vermiş pasiyentlər, növbəti 6 ay ərzində duloksetin yaxud plasebo olmaqla randomizə olunmuşlar. Gündə bir dəfə, 60-120 mq dozada Duloksetin, plasebo ilə müqayisədə ($p<0.001$) residivlərin profilaktikası tədqiqatında, residiv yaranana qədər olan müddət nəzərə alınmaqla, statistik üstünlük nümayiş etdirmişdir.

6 ay ərzində, ikili kor tədqiqatda residivin yaranması, duloksetində 14 %, plaseboda isə 42 % olmuşdur.

Diabetik periferik neyropatiyanın ağrılı forması

Duloksetinin, diabetik neyropatiyanın ağrılı formasının müalicəsindəki effektivliyi, yetkin şəxslər arasında (22-88 yaş), 6 ay ərzində, 2 randomizə olunmuş, 12-həftəlik ikili kor, plasebo nəzarətli tədqiqatda, göstərilmişdir. Böyük depressiv pozğunluqlar diaqnostik kriteriyalarına uyğun pasiyentlər bu tədqiqatlardan çıxarılmışlar. İlkən nəticə, pasiyentlərin hər gün, gündəliklərində 11-ballıq Likert şkalasına görə toplanmış, həftədə orta hesabla 24 saat orta ağrı olmuşdur.

Hər iki tədqiqatda, duloksetin 60 mq gündə bir dəfə və ya 60 mq gündə iki dəfə, plasebo ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə ağrını azaltmışdır. Bəzi pasiyentlərdə effektivlik, artıq müalicənin birinci həftəsində aydın görsənirdi. Aktiv müalicə almış bu iki qrup arasındakı yaxşılaşmalarda statistik əhəmiyyətli fərq olmamışdır. Ən azı 30 % qeyd olunan ağrının azalması, 40 % plasebo ilə müqayisədə təxminən 65 % duloksetinlə müalicə almış pasiyentlərdə qeyd olunmuşdur. Uyğun rəqəmlər ən azı 50 % ağrının azalması 50 % və 26 % müvafiq olaraq olmuşdur. Klinik cavab göstəriciləri (50 % yaxud ağrının daha azalması) pasiyentlərin müalicə zamanı yuxululuq hiss edib etməmələrinə görə təhlil olunmuşdur. Yuxululuq hiss etməyən pasiyentlər üçün, klinik cavab, 47 % duloksetin və 27 % plasebo qəbul etmiş pasiyentlərdə müşahidə olunmuşdur. Yuxululuq hiss edən pasiyentlərdə klinik

cavab, duloksetin üçün 60 %, plasebo üçün isə 30 % olmuşdur. 60 gün müalicə müddətində 30 % ağrının azalmasını hiss etməyən pasiyentlərin, sonrakı müalicə zamanı da bu səviyyəyə çatmaları az ehtimal olunur.

Açıq, uzun müddətli nəzarət olunmayan tədqiqatda, 8 həftə ərzində, gündə bir dəfə, 60 mq dozada, duloksetinlə aktiv müalicəyə cavab verən pasiyentlərdə, ağrının azalması, sonrakı 6 ayda da saxlanmışdır və bu Brief Pain Inventory (BPI) (Qısa Ağrı Təsviri), ağrının 24 saatlıq orta elementi ilə ölçülmüşdür.

Fibromialgiya

Duloksetinin fibromialgiyaların müalicəsindəki effektivliyi Amerika Revmatoloqlar Kollecinin fibromialgiya kriteriyalarına uyğun (anamnezdə 3 ay ərzində geniş yayılmış ağrı, və ya 11 yaxud 18-dən daha çox spesifik sahədə ağrının mövcud olması) yetkin yaşlı şəxslərdə, iki randomizə olunmuş, ikili kor, plasebo nəzarətli, stabil dozada duloksetin qəbul edən tədqiqatda nümayiş olunmuşdur. FM-1 tədqiqatı, üç ay müddətində və yalnız qadın pasiyentlərin iştirakı ilə aparılmışdır. FM-2 tədqiqatı, 6 ay müddətində kişi və qadınların iştirakı ilə aparılmışdır. Təxminən 25 % iştirakçıda böyük depressiv pozuntu (BDP) diaqnozu müəyyənləşdirilmişdir. FM-1 və FM-2 tədqiqatlarında ümumilikdə 874 pasiyent iştirak etmişdir, onlardan 541 (62 %) tədqiqatı başa çatdırmışlar. Başlanğıc ağrı dəyəri, 11-ballıq dəyər şkalasına görə 0-dan (ağrı yoxdur) 10-qədər (pisləşən ağrı) pasiyentlərdə 6,5 olmuşdur. Hər iki tədqiqat, duloksetin 60 mq gündə bir dəfə yaxud 120 mq hər gün (bölünmüş doza FM-1 tədqiqatda və birdəfəlik gündəlik doza FM-2 tədqiqatında) plasebo ilə müqayisə olunmuşdur. FM-2 tədqiqatında əlavə olaraq, 6 aylıq tədqiqatın başlanğıc üç ay müddətində duloksetin 20 mq plasebo ilə müqayisə edilmişdir. Ümumi 354 pasiyent (234 duloksetin, 120 plasebo) FM-1 tədqiqatına və ümumi 520 xəstə (376 duloksetin, 144 plasebo) FM-2 tədqiqatına (5 % kişi, 95 % qadın) daxil olunmuşdur. Gündə 60-120 mq dozada duloksetinlə müalicə alan orta ağrı dəyərinin, başlanğıc göstəricilərinə görə son nəticələrini statistik əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırmışdır və başlanğıc göstəricilərdən ən azı 50 % azalmış ağrı dəyəri ilə pasiyent sayını artırmışdır. Ağrının azalması həm Böyük Depressiya Pozuntusu olan pasiyentlərdə, həm də Böyük Depressiya Pozuntusu olmayanlarda müşahidə olunmuşdur. Lakin, ağrı dərəcəsinin azalması Böyük Depressiya Pozuntusu olan pasiyentlərdə daha çox ola bilər. Heç bir tədqiqat 120 mq dozanın, 60 mq doza ilə müqayisədə daha effektiv olmasını nümayiş etdirməmişdir, və daha yüksək dozalar da daha çox əlavə təsirlərlə və müalicənin erkən dayandırılması ilə əlaqəli olmuşlar.

Bundan əlavə, gündəlik 60 mq doza duloksetinə cavab verməyən pasiyentlərdə titrasiya zamanı duloksetinin effektivliyi müxtəlif tədqiqatlarda qiymətləndirilmişdir. İlkin olaraq, pasiyentlər, gündə bir dəfə 60 mq doza duloksetinlə 8 həftə açıq tədqiqatda müalicə almışlar. Sonradan, bu fazanı bitirənlər ikili kor, 60 mq gündə bir dəfə yaxud 120 mq gündə bir dəfə duloksetinlə müalicə üçün randomizə olunmuşlar. 8 həftə müalicə müddətinin sonunda, ağrı dəyərinin, başlanğıcdan ən azı 30 % azalması olan pasiyentlər, müalicəyə cavab verməyən pasiyentlər hesab olunmuşlar və bu pasiyentlərdə 60-cı həftənin sonunda müalicə kriterilərinin əldə olunması ehtimalı kor olaraq 120 mq-a qədər titrlənən pasiyentlərlə, kor olaraq 60 mq qəbul etməyə davam edən pasiyentlərdən çox olmamışdır.

Xroniki əzələ-skelet ağrısı

Xroniki bel ağrısı tədqiqatlarında

Duloksetinin xroniki bel ağrısında (XBA) effektivliyi, iki ikili kor plasebo nəzarətli randomizə olunmuş 13 həftə davam edən klinik tədqiqatlarda (XBA-1 tədqiqat və XBA-2 tədqiqat) və bir 12 həftə müddətində davam edən tədqiqatda (XBA-3) qiymətləndirilmişdir. XBA-1 və XBA-3 xroniki bel ağrısında duloksetinin effektivliyini nümayiş etdirmişdir. Tədqiqatlarda iştirak edən pasiyentlərdə radikulopatiya yaxud onurğa kanalı stenozu əlamətləri olmamışdır.

XBA-1 Tədqiqatı

236 yetkin şəxs (N=115 duloksetinlə, N=121 plasebo ilə) tədqiqatda iştirak etmiş və bunlardan 182 (77 %) nəfəri müalicənin 13 həftəlik fazasını bitirmişlər. 7 həftəlik müalicədən sonra, ağrı sindromu 30 %-dən daha az aşağı düşən və gündəlik 60 mq duloksetinlə müalicəni

yaxşı qəbul edə bilən pasiyentlərdə, duloksetinin dozası kor olmaqla, tədqiqatın sonunadək gündə 120 mq-dək artırılmışdır. Başlanğıcda, pasiyentlər ağrı hissini, rəqəmli dəyərləndirmə 0-dan (ağrı olmadan) 10 (kəskin ağrı) şkalasına görə 6 bal dəyərləndirmişlər. 13 həftəlik müalicədən sonra, gündə 60-120 mq dozada duloksetin qəbul edən pasiyentlərdə, ağrı sindromu plasebo ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Randomizasiya, qeyri steroid iltihab əleyhi (QSİP) preparatlar alan pasiyentlər arasında aparılmışdır. Qrupların daha təhlilli müşahidəsi, pasiyentlərin başlanğıcda hansı QSİP almasından asılı olmadığını göstərdi.

XBA-2 Tədqiqatı

Dörd yüz dörd pasiyent gündəlik stabil, standart dozada duloksetin yaxud plasebo alınması üçün randomizə olunmuşlar (N=59 duloksetin 20 mq, N=116 duloksetin 60 mq, N=112 duloksetin 120 mq, N=117 plasebo) və bunlardan 267 (66 %) nəfəri, 13 həftəlik müalicəni sona yetirmişlər.

13 həftəlik müalicədən sonra, duloksetinin üç dozasından heç biri plasebo ilə müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərq nümayiş etdirməmişdir.

XBA-3 Tədqiqatı

Dörd yüz bir pasiyent gündəlik stabil 60 mq dozada duloksetin yaxud plasebo almaq üçün randomizə olunmuşlar (N=198 duloksetin, N=203 plasebo), və bunlardan 303 (76 %) nəfəri tədqiqatı bitirmişlər. Başlanğıcda pasiyentlər ağrı hissini, rəqəmli dəyərləndirmə 0-dan (ağrı olmadan) 10 (kəskin ağrı) şkalasına görə 6 bal dəyərləndirmişlər. 12 həftəlik müalicədən sonra, gündə 60 mq dozada duloksetin qəbul edən pasiyentlərdə, ağrı sindromu plasebo ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır.

Osteoartrit zamanı xroniki ağrı tədqiqatları

Osteoartrit zamanı xroniki ağrı sindromunun müalicəsində duloksetinin effektivliyi ikili kor plasebo nəzarətli randomizə olunmuş 13 həftəlik klinik tədqiqatlarda (Tədqiqat OA-1 və OA-2 Tədqiqatı) qiymətləndirilmişdir. Hər iki tədqiqatda iştirak edən pasiyentlərə, idiopatik diz oynaqı osteoartrozu diaqnozu, Amerika Rengenoloqlar Cəmiyyətinin (ACR) kriterilərinə əsasən, klinik və rentgenoloji olaraq qoyulmuşdur. Randomizasiya, qeyri steroid iltihab əleyhi (QSİP) preparatlar alan pasiyentlər arasında aparılmışdır. Hər 2 tədqiqatda, pasiyentlər müalicəyə 1 həftə müddətində, gündə 30 mq olmaqla, duloksetin qəbulundan başlamışlar. Birinci həftənin sonunda, duloksetinin dozası gündə bir dəfə 60 mq qədər artırılmışdır. Müalicənin 7 həftədən sonra, gündə bir dəfə 60 mq duloksetin alan pasiyentlər arasında, OA-1-də olan, müalicəyə qeyri optimal cavab verən pasiyentlərdə (<30 % ağrının azalması) və 60 mq dozada gündə bir dəfə duloksetini qəbul edə bilən pasiyentlərdə, duloksetinin dozası 120 mq qədər artırılmışdır. Buna baxmayaraq, OA-2 tədqiqatında, 7 həftəlik müalicədən sonra, müalicə nəticələrindən asılı olmayaraq, bütün pasiyentlər, gündə 1 dəfə 60 mq dozada duloksetin və ya gündə 1 dəfə 120 mq dozada duloksetin qəbul etməklə yenidən 2 qrupa bölünmüşlər. Plasebo qəbul edən qruplarda pasiyentlər, hər iki tədqiqatda bütün tədqiqat müddətində plasebo qəbul etmişlər. Hər iki tədqiqatda, effektivlik analizi, gündə 1 dəfə 60 mq və gündə 1 dəfə 120 mq duloksetin almış qrupların 13 həftəlik, ümumiləşmiş nəticələrinə əsasən qiymətləndirilmişdir.

OA-1 Tədqiqat

256 pasiyent (N=128 duloksetin, N=128 plasebo) tədqiqatda iştirak etmişdir və onlardan 204 (80 %) nəfəri tədqiqatı sona çatdırmışlar. Başlanğıcda pasiyentlər ağrı hissini, rəqəmli dəyərləndirmə 0-dan (ağrı olmadan) 10 (kəskin ağrı) şkalasına görə 6 bal dəyərləndirmişlər. 13 həftəlik müalicədən sonra, duloksetin qəbul edən pasiyentlərdə ağrı sindromu, plasebo ilə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır. Qrupların daha təhlilli müşahidəsi, pasiyentlərin başlanğıcda hansı QSİP almasından asılı olmadığını göstərdi.

OA-2 Tədqiqat

İki yüz otuz bir pasiyent (N=111 duloksetin, N=120 plasebo) tədqiqatda iştirak etmişdir və onlardan 173 (75 %) nəfəri tədqiqatı sona çatdırmışdır. Başlanğıcda pasiyentlər ağrı hissini, rəqəmli dəyərləndirmə 0-dan (ağrı olmadan) 10 (kəskin ağrı) şkalasına görə 6 bal dəyərləndirmişlər. 13 həftəlik müalicədən sonra, duloksetin qəbul edən pasiyentlərdə, ağrı sindromu əhəmiyyətli dərəcədə azalmamışdır.

Farmakokinetikası

Duloksetin tək enantiomer şəklində qəbul edilir. Duloksetin konyuqasiyadan sonra, oksidativ fermentlər (CYP1A2 və polimorf CYP2D6) vasitəsilə, geniş metabolizm olunur. Duloksetinin farmakokinetikası cins, yaş, siqarət çəkmə və CYP2D6 vəziyyətinə görə, şəxslərarası böyük müxtəliflik nümayiş etdirir (ümumiyyətlə 50-60 %).

Absorbsiyası

Peroral qəbulundan sonra duloksetin yaxşı sorulur. Qəbulundan 6 saat sonra qanda maksimal konsentrasiya əldə edilir. *Per os* qəbul zamanı Duloksetinin mütləq biomənimsənilməsi 32 %-80 % arasında dəyişir (orta 50 %).

Qida qəbulu pik konsentrasiyasını 6 saatdan 10 saata qədər uzadır ki, bu da absorbsiya dərəcəsini azaldır (təqribi 11 %). Bu dəyişikliklərin heç bir klinik əhəmiyyəti yoxdur.

Paylanması

Duloksetinin təxminən 96 % plazma zülalları ilə birləşir. Duloksetin həm albumin həm də alfa-1-qlikoprotein turşusu ilə birləşir. Plazma zülalları ilə birləşməsi qaraciyər və ya böyrək çatışmazlığından asılı deyil.

Metabolizmi

Duloksetin aktiv metabolizmə uğrayır və metabolitlər əsasən sidiklə xaric olunur. Hər iki sitoxrom P450-2D6 və 1A2, 2 aktiv metabolitin, 4-hidroksi duloksetin qlükuronid konyuqat və 5-hidroksi sulfat konyuqat, 6-metoksi duloksetinin yaranmasını kataliz edir. *In vitro* tədqiqatlara əsaslanaraq, duloksetinin sirkulyasiya edən metabolitlərini farmakoloji cəhətdən qeyri-fəal hesab edirlər. CYP2D6 zəif metabolizmi olanlar arasında, duloksetinin farmakokinetikasının öyrənilməsinə yönəldilmiş tədqiqatlar yoxdur. Məhdud məlumatlar təhmin edir ki, bu pasiyentlərdə, duloksetinin plazma səviyyəsi yüksəkdir.

Eliminasiyası

Duloksetinin yarımxaricolma diapazonu 8-17 saat arasında dəyişir (orta hesabla 12 saat). Venadaxili yeridildikdən sonra duloksetinin plazma klirensi 22 l/saat-46 l/saat arasında dəyişir (orta hesabla 36 l/saat). Peroral qəbuldan sonra duloksetinin plazma klirensi 33-261 l/saat arasında dəyişir (orta hesabla 101 l/saat).

Xüsusi populyasiya

Cins

Qadınlar və kişilər arasında farmakokinetik fərqlər müəyyən olunmuşdur (yaranan plazma klirensi qadınlarda təxminən 50 % aşağı olmuşdur). Klirensin orta dəyişikliyinə əsaslanaraq, cinsdən asılı farmakokinetik fərqlər, qadınlarda aşağı dozaların istifadəsinə tövsiyələri təsdiq etmir.

Yaş

Yaşlı və cavan qadınlar arasında farmakokinetik fərqlər müəyyən olunmuşdur (≥ 65 yaş) (AUC təxminən 25 % artır və yarımxaricolma müddəti yaşlılarda 25 % daha çoxdur) halbuki bu dəyişikliklərin miqyası doza düzəlişlərini təsdiqləmək üçün kifayət qədər deyil. Ümumi tövsiyyə olaraq, yaşlıların müalicəsi zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Böyrək çatışmazlığı

Sağlam şəxslərlə müqayisədə, böyrək çatışmazlığı olan dializli pasiyentlərdə, duloksetinin maksimal plazma konsentrasiyası və AUC göstəriciləri 2 dəfə yüksək olmuşdur. Zəif və orta dərəcəli böyrək çatışmazlıqlı pasiyentlərdə duloksetinin farmakokinetikası haqda məlumatlar məhduddur.

Qaraciyər çatışmazlığı

Orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Child-Pugh klassifikasiyasına əsasən B), duloksetinin farmakokinetikasına təsir göstərir. Sağlam şəxslərlə müqayisədə, orta dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə, duloksetinin plazma klirensi 79 % aşağıdır, son yarımxaricolma müddəti 2,3 dəfə daha çox, və AUC 3,7 dəfə yüksəkdir. Orta və ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə Duloksetinin farmakokinetikası və onun metabolitləri tədqiq olunmamışdır.

Laktasiya

Duloksetinin təsiri, ən azı 12 həftə doğuşdan sonra, südverən 6 qadında tədqiq olunmuşdur. Duloksetin ana südündə təyin olunur, və onun ana südündəki konsentrasiyası təxminən plazmada olan konsentrasiyanın 1/4-ni təşkil edir. Gündə iki dəfə 40 mq dozada qəbulu zamanı, ana südündə duloksetinin miqdarı təxminən 7 mkq/sut olur. Laktasiya duloksetinin farmakokinetikasına təsir etmir.

İstifadəsinə göstərişlər

Böyük depressiv pozğunluqların müalicəsi.

Diabetik neyropatiyanın ağrılı formasının müalicəsi.

Generalizəolunmuş həyəcan pozğunluqlarının müalicəsi.

Fibromialgiyanın müalicəsi.

Xroniki skelet-əzələ ağrısının müalicəsi. Xroniki bel ağrısı (XBA) və osteoartrit zamanı xroniki ağrı ilə pasiyentlər üzərində aparılan tədqiqatlarda təsdiq olunmuşdur.

DUKSET® yetkin şəxslər üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddəyə yaxud preparatın hər hansı bir köməkçi komponentinə qarşı hiperhəssaslıq.

DUKSET®-in monoaminooksidazanın (MAO) qeyri-selektiv geridönməyən inhibitorları ilə birgə istifadəsi əks göstərişdir.

Qaraciyər çatışmazlığı səbəbindən yaranmış qaraciyər xəstəlikləri.

DUKSET® fluvoksaminlə, siprofloksasin yaxud enoksasinlə (yəni, CYP1A2 potensial inhibitorları) birgə təyin edilməməlidir, belə ki, bu kombinasiya duloksetinin plazma konsentrasiyasının artması ilə nəticələnir.

Ağır böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi <30 ml/dəq), (xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax).

Nəzarət olunmayan və hipertenziv kriz riski olan pasiyentlərdə, DUKSET® ilə müalicəyə başlamaq əks göstərişdir (xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri, əlavə təsirlər bölməsinə bax).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Maniakal vəziyyət və qıcolmalar

Anamnezində maniakal hal yaxud bipolyar pozğunluqlar, yaxud qıcolmalar olan pasiyentlərdə DUKSET® ehtiyatla istifadə olunmalıdır.

Midriaz

Duloksetinin qəbulu ilə əlaqəli midriaz halları qeydə alınmışdır və buna görə gözdaxili təzyiqi olan yaxud kəskin dar küncü qlaukoma riski olan pasiyentlərdə DUKSET® təyin etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Arterial təzyiq və ürək döyüntüləri

Duloksetin qəbul edən bəzi pasiyentlərdə, qan təzyiqinin artması və klinik əhəmiyyətli hipertenziya ilə əlaqəli olmuşdur. Bu, duloksetinin noradrenergik təsirinin nəticəsi ola bilər. Duloksetinlə hipertenziya krizləri, xüsusən artıq mövcud hipertenzialı pasiyentlərdə qeyd olunmuşdur.

Buna görə hipertenziyası məlum olan pasiyentlərdə və/və yaxud digər ürək xəstəliyi olanlarda, xüsusən müalicənin birinci ayında, arterial təzyiqə nəzarət etmək tövsiyə olunur. Duloksetin, ürək döyüntülərinin artması riski olan, yaxud yüksək arterial təzyiqi olan pasiyentlərdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır. Həmçinin, duloksetinin metabolizminə təsir edə biləcək preparatlarla birgə təyinatı zamanı ehtiyatlı olmaq tövsiyyə olunur (digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir və digər qarşılıqlı təsirlər bölməsinə bax). Duloksetinlə müalicə zamanı davamlı arterial təzyiqin artması olan pasiyentlərdə, doza azaldılmalı yaxud tədricən dayandırılmalıdır (əlavə təsirlər bölməsinə bax).

Nəzarət olunmayan hipertenziyası olan pasiyentlərdə duloksetinlə müalicəyə başlanmamalıdır (əks göstərişlər bölməsinə bax).

Böyrək çatışmazlığı

Duloksetinin plazma konsentrasiyası, hemodializdə olan ağır böyrək çatışmazlıqlı pasiyentlərdə (kreatinin klirensi <30 ml/dəq) arta bilər. Ağır böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər üçün məlumat, əks göstərişlər bölməsində verilmişdir. Orta və zəif böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər üçün məlumatı, dozalanma və istifadə qaydası bölməsində görə bilərsiniz.

Antidepressantlarla istifadəsi

Antidepressantlarla DUKSET®-i birgə istifadə etdikdə ehtiyatlı olmaq lazımdır. Xüsusən, selektiv geri dönmə MAO inhibitorları ilə birgə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Daziotu

Tərkibində daziotu olan bitki preparatları ilə birgə DUKSET®-in istifadəsi zamanı əlavə təsirlər arta bilər.

Suisid

Böyük Depressiv Pozğunluqlar və Generalizə Olunmuş Həyəcan Pozğunluqlarında suisid: Depressiya, suicidal fikirlər, özünə zərər yetirmə və suisid (suisidlə əlaqəli hadisələr) riskinin artması ilə əlaqədardır. Bu risk, əhəmiyyətli remissiya yaranana qədər qalır. Əgər yaxşılaşma müalicənin ilk həftələrində yaranmırsa, pasiyentlər bu yaxşılaşma yaranana qədər diqqətli nəzarət altında olmalıdırlar. Sağalmanın ilkin mərhələlərində suisid riskinin daha çox olması ümumi klinik təcrübədir.

DUKSET® təyin olunana biləcək digər psixotik pozğunluqlar da, suisid-əlaqəli hadisələr riskinin artması ilə əlaqəli ola bilər. Bundan əlavə, bu hallar böyük depressiv pozğunluqlar ilə yanaşı ola bilər. Ona görə də eyni ehtiyat tədbirləri, böyük depressiv pozğunluqların müalicəsində və digər psixotik pozğunluqlarda da nəzərə alınmalıdır.

Anamnezində suisidlə əlaqəli hadisələr yaxud müalicədən əvvəl suicidal fikirləri əhəmiyyətli dərəcədə nümayiş etdirən pasiyentlərdə, suicidal fikirlər yaxud suicidal davranış riski daha da yüksələ bilər və buna görə də müalicə zamanı onlar diqqətli nəzarət altında olmalıdırlar.

Psixotik pozğunluqlar zamanı antidepressant preparatların istifadəsinin plasebo-nəzarətli klinik tədqiqatlarının meta-analizi, plasebo ilə müqayisədə, suicidal davranışın yüksək riskinin 25 yaşdan aşağı olan pasiyentlərdə daha yüksək olduğunu göstərmişdir.

Suicidal fikirlər və suicidal davranış, duloksetinlə müalicə müddətində, yaxud müalicə dayandırıldıqdan dərhal sonra qeyd olunmuşdur (əlavə təsirlər bölməsinə bax).

Pasiyentlər, xüsusən də yüksək risk altında olanlar, dərman preparatı ilə müalicə zamanı, xüsusən erkən müalicə başlayan dövrdə və sonrakı doza korreksiyası dövründə diqqətli nəzarət altında olmalıdırlar. Pasiyentlər (və pasiyentlərə qulluq edənlər), suicidal davranış yaxud fikirlər barədə klinik pisləşmə haqda məlumatlandırılmalıdırlar və davranışlarında qeyri-adi dəyişikliklər olduqda, dərhal müalicə həkiminə müraciət etməlidirlər.

Diabetik periferik neyropatiyanın ağrılı forması

Eyni farmakoloji təsiri olan (antidepressantlar) digər preparatlarda olduğu kimi, təcrid olunmuş suicidal fikirlər və suicidal davranış duloksetinlə müalicə zamanı və müalicə dayandırıldıqdan dərhal sonra qeyd olunmuşdur. Depressiya zamanı suisid risk faktorları ilə əlaqəli məlumat üçün yuxarı baxın. Həkimlər pasiyentlərin hər hansı suicidal fikirlər yaxud hisslər yarandığı zaman, istənilən vaxtda xəbərdarlıq etmələri üçün hər bir şəraiti yaratmalıdırlar.

Uşaqlarda və 18 yaşdan aşağı yeniyetmələrdə istifadəsi

Pediatrik populyasiyada heç bir klinik tədqiqat aparılmamışdır. DUKSET® uşaqların və 18 yaşdan aşağı yeniyetmələrin müalicəsində istifadə olunmamalıdır. Suisidlə əlaqəli davranış (suisid cəhdləri və suicidal fikirlər) və düşməncilik (ağressiya, oppozit davranış və hirsillilik) antidepressantlarla müalicə zamanı, plasebo ilə müqayisədə daha çox uşaqlar və yeniyetmələr arasında müşahidə olunurdu. Əgər klinik cəhətdən müalicəyə ehtiyac varsa və müalicə qərarı alınarsa, pasiyent suicidal simptomların mövcudluğuna görə diqqətli nəzarət altında olmalıdır. Bundan əlavə, uşaqlarda və yeniyetmələrdə böyüməyə, yetişkənliyə, koqnitiv və davranış inkişafına aid uzunmüddətli təhlükəsizlik məlumatları yoxdur.

Hemorragiyalar

Serotoninin intraneyronal geri udulmasının seçici inhibitorları (SİUSİ), serotonin/noradrenalinin intraneyronal geri udulmasının seçici inhibitorları (SNIUSİ) və həmçinin duloksetinlə müalicə zamanı qansızmalar, eksimoz, purpura və mədə-bağırsaq qanaxmaları kimi qeyri-normal qanaxma halları, qeyd olunmuşdur. Antikoagulyantlar və yaxud trombositlərin fəaliyyətinə təsiri məlum olan tibbi preparatlarla (QSİÖP yaxud asetilsalisil turşusu (ASA)), və qanaxmaya meyilli pasiyentlərdə duloksetinin qəbulu zamanı ehtiyatlı olmaq məsləhət görülür.

Hiponatriemiya

Duloksetin qəbulu zamanı, plazmada natriumun səviyyəsinin azalması, həmçinin natriumun 110 mmol/l-dən aşağı olduğu hallar qeyd olunmuşdur. Hiponatriemiya, antidiuretik hormon çatışmazlığı (UADHS) səbəbindən də ola bilər. Hiponatriemiya halları çox vaxt yaşlılarda, xüsusən anamnezində, yaxın zamanlarda maye balansı pozulması olanlar və ya maye balansı pozulmasına meyilli olanlar arasında müşahidə olunmuşdur. Hiponatriemiya riski yüksək olan şəxslərdə, məsələn qaraciyər sirrozu olan, diuretiklərlə müalicə alan yaşlı pasiyentlərdə və orqanizmin hipovolemiya şəraitində təyinat zamanı ehtiyatlı olmaq tövsiyyə olunur.

Müalicənin dayandırılması

Ləğvetmə sindromu ümumi simptomlarla özünü biruzə vermişdir, xüsusən də müalicə birdən kəsilsə (əlavə təsirlər bölməsinə bax). Klinik tədqiqatlarda ləğvetmə sindromu, müalicənin kəskin dayandırılması zamanı 45 % duloksetinlə müalicə almış pasiyentlərdə və 23 % plasebo alan pasiyentlərdə müşahidə olunmuşdur.

Ləğvetmə sindromu SİUSİ və SNIUSİ preparatlarının qəbulu zamanı müşahidə edilmişdir və müalicə müddəti, preparatın dozası və müalicənin necə dayandırılması kimi müxtəlif faktorlardan asılı olmuşdur. Ən çox qeyd olunan xoşagəlməz hallar “əlavə təsirlər” bölməsində sadalanmışdır. Ümumiyyətlə, bu simptomlar zəif yaxud orta dərəcədə özünü biruzə vermişdir; lakin bəzi pasiyentlərdə onların intensivliyi ağır ola bilər. Adətən bu simptomlar müalicə dayandırıldıqdan bir neçə gün sonra keçib gedir, lakin nadir hallarda dozanın qəbulunu unutmuş pasiyentlərdə bu simptomlar qeyd olunmuşdur. Ümumiyyətlə, bu simptomlar zərərsizdir və adətən iki həftə ərzində keçirlər, lakin bəzi pasiyentlərdə bu əlamətlər daha uzunmüddətli ola bilər (2-3 ay və daha artıq). Buna görə də duloksetinlə müalicənin doza azaldılaraq tədriclə, (pasiyentdən asılı olaraq) 2 həftə ərzində dayandırılması məsləhət görülür (dozalanma və istifadə qaydası bölməsinə bax).

Yaşlılar

Yaşlı şəxslərdə böyük depressiv pozğunluqlar zamanı, duloksetinin sutkalıq 120 mq dozada istifadəsi haqda məlumat məhduddur. Buna görə, yaşlı şəxslərdə maksimal doza ilə müalicə etdikdə (dozalanma və istifadə qaydası, farmakokinetik xüsusiyyətlər bölməsinə bax) ehtiyatlı olmaq lazımdır. Yaşlı şəxslərdə, generalizə olunmuş həyəcan pozğunluqlarının müalicəsi üçün duloksetinin istifadəsi haqqında məlumat məhduddur.

Akatiziya/psixomotor narahatlıq

Duloksetinin istifadəsi akatiziyanın inkişafı ilə əlaqəli olmuşdur, subyektiv olaraq xoşagəlməz yaxud üzücü narahatlıq və hərəkət etməyə ehtiyacla xarakterizə olunmuşdur, çox vaxt pasiyentin otura bilməməsi yaxud ayaq üstə dura bilməməsi ilə müşayiət olunmuşdur. Bunun əsasən müalicənin birinci həftələrində yaranması ehtimal olunur. Bu simptomlar yaranan pasiyentlərdə, dozanın artırılması zərərli ola bilər.

Duloksetin tərkibli tibbi preparatlar

Duloksetin müxtəlif adlar altında bir neçə göstərişlər üçün istifadə olunur (diabetik neyropatik ağrının müalicəsi, böyük depressiv pozğunluqlar, generalizə olunmuş təşviş pozuntusu, fibromialgiya, xroniki əzələ-skelet ağrısı və stress ilə əlaqəli sidiyin saxlanmaması). Bu preparatların birindən artıq bir biri ilə istifadəsindən qaçınmaq lazımdır.

Qaraciyər/qaraciyər fermentlərin artması

Duloksetinlə müalicə zamanı qaraciyər zədələnmələri halları, qaraciyər fermentlərinin həddən artıq qalxması (>10 dəfə normal limitdən artıq), hepatitlər və sarılıq daxil olmaqla qeyd olunmuşdur (əlavə təsirlər bölməsinə bax). Zədələnmə əsasən hepatoselyulyar olmuşdur. Bu simptomlar əsasən duloksetinlə müalicənin ilk aylarında qeyd olunmuşdur.

Duloksetinin, qaraciyər zədələnməsinə səbəb ola biləcək digər dərman preparatları ilə birgə təyinatı zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Saxaroza

DUKSET® kapsullarının tərkibində saxaroza vardır. Fruktozanın sorulması problemi olanlar, qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası və saxaraza-izomaltaza çatışmazlığı kimi nadir irsi problemləri olan pasiyentlər, bu preparatı qəbul etməməlidirlər.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Monoaminooksidazanın inhibitorları (MAOI)

Serotonin sindromunun riskinə görə, duloksetin monoaminooksidazanın (MAO), qeyri-selektiv, geridönməyən inhibitorları ilə kombinasiyada istifadə olunmamalıdır, yaxud duloksetin MAO inhibitorları ilə müalicə dayandırıldıqdan ən azı 14 gün sonra təyin oluna bilər. Duloksetinin yarımparçalanma dövrünə əsasən, MAO inhibitorları ilə müalicəyə başlamaq üçün ən azı DUKSET®-lə müalicə dayandırıldıqdan sonra 5 gün keçməlidir (əks göstərişlər bölməsinə bax).

Moklobemid kimi selektiv geri döən MAO inhibitorlarında serotonin sindromu riski aşağıdır. Lakin, DUKSET®-in selektiv geri döən MAO inhibitorları ilə birgə istifadəsi tövsiyə olunmur (xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax).

CYP1A2 inhibitorları

CYP1A2 duloksetinin metabolizmində iştirak etdiyinə görə, duloksetinin, CYP1A2 güclü inhibitorları ilə birgə istifadəsi ehtimal ki, duloksetinin konsentrasiyasının yüksəlməsinə səbəb olur.

Fluvoksamin (gündə bir dəfə 100 mq) CYP1A2 güclü inhibitoru olaraq, aşkar olan duloksetinin plazma klirensini 77 % azaldır və AUC_{0-t} 6 dəfə artırır. Buna görə DUKSET® fluvoksamin kimi CYP1A2 güclü inhibitorları ilə birgə qəbul olunmamalıdır (əks göstərişlər bölməsinə bax).

MSS preparatları

Duloksetinin, MSS-təsirli preparatlarla birgə istifadə olunması, bu bölmədə təsvir olunanlar istisna olmaqla, sistem olaraq qiymətləndirilməmişdir. Buna görə DUKSET® mərkəzi təsirli preparatlarla yaxud maddələrlə, alkoqol və sedativ preparatlar (benzodiazepinlər, morfinomimetiklər, antipsixotiklər, fenobarbital, sedativ antihistaminlər) daxil olmaqla, birgə istifadə zamanı ehtiyatlı olmaq məsləhət görülür.

Serotonin Sindromu

Nadir hallarda, serotonin sindromu SİUSİ (paroksetin, fluoksetin) ilə serotoninergik preparatlar qəbul edən pasiyentlərdə qeyd olunmuşdur. SİUSİ kimi, DUKSET®-in serotoninergik antidepressantlarla, klomipramin yaxud amitriptilin kimi trisikliklər, daziotu (Hypericum perforatum), venlafaksin yaxud triptanlar, tramadol, petidin və triptofan ilə birgə istifadəsi zamanı ehtiyatlı olmaq məsləhət görülür.

Duloksetinin digər dərman preparatlarına təsiri

CYP1A2 ilə metabolizə olunan preparatlar: duloksetinlə (60 mq gündə 2 dəfə) birgə istifadəsi zamanı Teofillinin CYP1A2 substratındakı farmakokinetikası əhəmiyyətli dərəcədə dəyişmir.

CYP2D6 ilə metabolizə olunan preparatlar: Duloksetin CYP2D6 zəif inhibitorudur.

Duloksetin 60 mq gündə iki dəfə təyinatı ilə, desipraminin birdəfəlik dozası, CYP2D6 substratı, tək dozası ilə qəbul olunduqda, desipraminin AUC göstəricisi üç dəfə artır.

Duloksetinin (40 mq gündə iki dəfə) birgə istifadəsi tolterodinin (2 mq gündə iki dəfə) stabil dozada AUC göstəricisini 71 % artırır, lakin onun aktiv 5-hidroksil metabolitinin farmakokinetikasına təsir etmir və dozalanmada düzəlişlər tövsiyə olunmur. DUKSET®-in CYP2D6 ilə metabolizə olunan preparatlarla (risperidon, nortriptilin, amitriptilin və imipramin kimi, trisiklik antidepressantlarla (TSA)), xüsusən də onların terapevtik indeksi dar olduqda (flekainid, propafenon və metoprolol) birgə təyinatı zamanı ehtiyatlı olmaq lazımdır.

Peroral kontraseptivlər və digər steroidlər: *In vitro* tədqiqatların nəticələri göstərmişdir ki, duloksetin CYP3A katalitik aktivliyinə təsir etmir. *In vivo* xüsusi dərmanların qarşılıqlı təsir tədqiqatları aparılmamışdır.

Antikoagulyantlar və antitrombotik preparatlar: Duloksetinin peroral antikoagulyantlar yaxud antitrombotiklərlə birgə təyinatı zamanı, farmakodinamik qarşılıqlı əlaqəyə görə qanaxmanın riski yüksək olduğundan ehtiyatlı olmaq lazımdır. Bundan başqa varfarinlə duloksetinin birgə istifadəsi zamanı BNN (Beynəlxalq Normallaşdırılmış Nisbət) göstəricilərinin artması qeyd olunmuşdur. Buna baxmayaraq, sağlam könüllülər arasında, stasionar şəraitdə duloksetinin varfarinlə birgə qəbulu, klinik farmakoloji tədqiqatda, BNN-in müalicənin başlanğıcında və sonunda R-varfarinin və ya S-varfarin formalarının farmakokinetikasında əhəmiyyətli klinik dəyişikliklər olmamışdır.

Duloksetinin digər preparatlara təsiri

Antasidlər və H₂ antaqonistləri: Duloksetinin 40 mq *per os* alüminium və maqnezium tərkibli antasidlərlə, famotidinlə birgə istifadəsi, duloksetinin sorulmasına əhəmiyyətli təsir etməmişdir.

CYP1A2 induktorları: Əhalinin farmakokinetik təhlili göstərmişdir ki, duloksetinin plazma konsentrasiyası, siqaret çəkənlərdə, siqaret çəkməyənlərlə müqayisədə 50 % aşağı olmuşdur.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamilə qadınlarda duloksetinin istifadəsinə aid yetəri qədər məlumatlar yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılmış tədqiqatlar, duloksetinin (AUC) maksimal klinik təsirdən aşağı səviyyədə reproduktiv toksiklik nümayiş etdirdiyini göstərmişlər.

İnsanlarda mümkün ola biləcək potensial riski məlum deyil. Epidemioloji məlumatlara görə, SİUSİ hamiləlik zamanı, xüsusən hamiləliyin son aylarında istifadəsi, yenidöğulmuşlarda davamlı ağciyər hipertenziyası (YDAH) riskini artırır. Yenidöğulmuşlarda davamlı ağciyər hipertenziyası SNIUSİ müalicəsi ilə əlaqələndirilməsə də, duloksetinin təsir mexanizmi nəzərə alınaraq (serotonin qeri tutlmasının inhibə olunması), duloksetinlə müalicə istisna olunmalıdır.

Digər serotoninergik preparatlarda olduğu kimi, ananın duloksetin istifadəsi zamanı da yaxın zamanda, yenidöğulmuşlarda ləğv etmə simptomlarını yarada bilər. Duloksetinlə əlaqəli ləğv etmə simptomlarına hipotoniya, tremor, əsəbilik, qidalandırma çətinliyi, respirator distress sindrom və qıcolmalar daxildir. Bu halların çox hissəsi ya doğuş zamanı, yaxud doğuşdan bir neçə gün sonra yarana bilər.

DUKSET[®], hamiləlik zamanı, yalnız ana üçün mümkün olan fayda, döl üçün mümkün olan riskdən üstün olarsa, təyin edilə bilər. Qadınlar duloksetinlə müalicə zamanı hamiləlik planlaşdırarlarsa və ya gözlənilmədən hamiləlik baş verərsə, müalicə həkimini bu barədə xəbərdar etməlidirlər.

Laktasiya

Öz uşaqlarına ana südü verməyən, laktasiya dövründə olan 6 pasiyentin öyrənilməsinə yönəldilmiş tədqiqata əsaslanaraq qeyd etmək olar ki, Duloksetin ana südünə çox zəif nüfuz edir.

Körpə üçün təyin olunmuş doza mq/kg təxminən ana dozasının 0,14 % təşkil edir (farmakokinetik xüsusiyyətlər bölməsinə bax). Körpələrdə duloksetinin təhlükəsizliyi məlum olmadığından, DUKSET[®]-in laktasiya dövründə istifadəsi tövsiyə olunmur.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Avtonəqliyyatdan istifadə etməyə yaxud mexanizmləri idarə etməyə aid heç bir tədqiqat aparılmamışdır. DUKSET[®] sedativlik və başgicəllənməyə səbəb ola bilər. Pasiyentlər xəbərdar olunmalıdırlar ki, əgər belə simptomlar sedasiya yaxud başgicəllənmə yaranarsa, mümkün olan avtonəqliyyat yaxud mexanizmləri idarə etmək kimi təhlükəli işlərdən uzaq olsunlar.

İstifadə qaydası və dozası

Dozası

Böyük Depressiv Pozğunluqlar

Başlanğıc və tövsiyə olunan dəstəkləyici doza, yemək qəbulundan asılı olmayaraq, gündə bir dəfə 60 mq təşkil edir. Gündə bir dəfə 60 mq-dan artıq olan dozalar sutkada maksimal 120 mq-dək olan dozalar, təhlükəsizlik baxımından klinik tədqiqatlarda qiymətləndirilmişlər. Lakin, ilkin tövsiyə olunan dozaya cavab verməyən pasiyentlərdə dozanın artırılması ilə effektivliyin artması barədə heç bir klinik sübut yoxdur.

Terapevtik cavab adətən müalicədən 2-4 həftə sonra müşahidə olunur.

Stabil antidepressiv cavab alındıqdan sonra, residivin qarşısını almaq üçün bir neçə ay ərzində müalicəni davam etmək tövsiyə olunur. Duloksetinə cavab verən və anamnezində təkrar böyük depressiv pozuntu epizodları olan pasiyentlər, sonrakı uzunmüddətli müalicəni gündəlik 60 mq-120 mq doza ilə davam edə bilirlər.

Generalizəolunmuş həyəcan pozğunluqları

Generalizəolunmuş həyəcan pozğunluqları olan pasiyentlər üçün tövsiyə olunan başlanğıc doza, yemək qəbulundan asılı olmayaraq, gündə bir dəfə 30 mq təşkil edir. Qeyri-kafi cavabı olan pasiyentlərdə doza, gündə 60 mq-dək artırılmalıdır.

Yanaşı böyük depressiv pozğunluqları olan pasiyentlərdə başlanğıc və dəstəkləyici doza gündə bir dəfə 60 mq təşkil edir (yuxarıdakı doza tövsiyəsinə də baxın).

Gündə 120 mq-dək olan dozalar, göstəriləndiyi kimi, effektivdir və təhlükəsizlik baxımından klinik tədqiqatlarda qiymətləndirilmişlər. 60 mq dozaya kifayət qədər cavabı olmayan pasiyentlərdə, 90 mq və ya 120 mq-dək dozanın artması məsələsinə baxıla bilər. Dozanın artması klinik cavaba və dözümlülüyə əsaslanmalıdır.

Stabil cavab alındıqdan sonra, residivin qarşısını almaq üçün, bir neçə ay ərzində müalicəni davam etmək tövsiyə olunur.

Diabetik periferik neyropatiyanın ağrılı forması

Başlanğıc və tövsiyə olunan dəstəkləyici doza, qida qəbulundan asılı olmayaraq, gündə 60 mq təşkil edir. Duloksetinin gündə bir dəfə 60 mq-dan artıq olaraq sutkada maksimal 120 mq-dək bərabər bölünmüş dozalar şəklində verilməsi, təhlükəsizlik baxımından, klinik tədqiqatlarda qiymətləndirilmişlər. Duloksetinin plazmada konsentrasiyası yetkin şəxslərarası dəyişkənliyi göstərir (farmakokinetik xüsusiyyətlər bölməsinə bax). Beləliklə, 60 mq dozaya kifayət qədər cavab verməyən pasiyentlər, bəzən daha yüksək dozadan fayda ala bilirlər.

Müalicəyə cavab 2 ay sonra qiymətləndirilməlidir. Müalicənin əvvəlində kafi cavab almayan pasiyentlərdə, bu müddətdən sonra da "+" cavab vermə ehtimalı azdır.

Terapevtik effektdə müntəzəm olaraq nəzarət edilməlidir (ən azı üç aydan bir).

Fibromialgiya: DUKSET®-in tövsiyə olunan terapevtik dozası, gündə bir dəfə 60 mq-dır.

Pasiyentlərin bu dozaya adaptasiyasına şərait yaratmaq üçün, başlanğıc doza, 1 həftə müddətində, gündə 30 mq olmalıdır. Bəzi pasiyentlər başlanğıc dozaya cavab verə bilər.

Gündə 60 mq dozaya cavab verməyən pasiyentlərdə, dozanın artırılması, pasiyentlərdə əlavə üstünlüklərin olması sübutu yoxdur və daha yüksək dozalar əlavə təsirlərin rast gəlmə tezliyinin artması ilə əlaqədirlər.

Fibromialgiya xroniki xəstəlik kimi tanınır. Fibromialgiyanın müalicəsində duloksetinin effektivliyi 3 aya qədər davam edən plasebo-nəzarətli tədqiqatlar zamanı nümayiş etdirilmişdir. Duloksetinin effektivliyi uzunmüddətli tədqiqatlar zamanı nümayiş etdirilməmişdir; lakin, davamlı müalicə pasiyentin fərdi reaksiyasına əsaslanmalıdır.

Xroniki Əzələ-Skelet Ağrısı

DUKSET® üçün tövsiyə edilən terapevtik doza, gündə bir dəfə, 60 mq təşkil edir.

Pasiyentlərin duloksetinin gündə bir dəfə 60 mq dozaya adaptasiyasını yüngülləşdirmək üçün, müalicənin başlanğıcında, 1 həftə müddətində gündə 30 mq ilə başlamaq tövsiyyə olunur.

Yüksək dozaların, hətta 60 mq dozaya cavab verməyən pasiyentlərdə, əlavə üstünlüklərin olması ilə bağlı heç bir sübut yoxdur və daha yüksək dozalar əlavə reaksiyaların daha yüksək yaranma tezliyi ilə əlaqədirlər.

13 həftə ərzində aparılmış plasebo-nəzarətli tədqiqatlar zamanı duloksetinin effektivliyi nümayiş etdirilməmişdir.

Yaşlılar

Yaşlı pasiyentlər üçün yalnız yaşa əsaslanaraq dozalanmaya düzəlişlər etmək tövsiyə olunmur. Lakin, hər hansı bir preparatda olduğu kimi, yaşlı şəxslərin, xüsusilə də böyük depressiv pozğunluqların müalicəsində, DUKSET® gündə 120 mq təyinatı ilə bağlı məlumatlar məhdud olduğundan, müalicə zamanı ehtiyatlı olmaq tövsiyə olunur (istifadə zamanı xüsusi xəbərdarlıqlar və ehtiyat tədbirlərinə, farmakokinetik xüsusiyyətlər bölmələrinə bax).

Uşaqlar və yeniyetmələr

Təhlükəsizliyi və effektivliyi barədə kifayət qədər məlumatlar olmadığından Duloksetinin uşaq və yeniyetmələr üçün istifadəsi tövsiyə edilmir (istifadə zamanı xüsusi xəbərdarlıq və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax).

Qaraciyər pozğunluqları

DUKSET® qaraciyər çatışmazlığı nəticəsində qaraciyər xəstəlikləri olan pasiyentlərdə istifadə edilə bilməz (əks göstərişlər, farmakokinetik xüsusiyyətlər bölmələrinə bax).

Böyrək çatışmazlığı

Zəif və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı (kreatinin klirensi 30-80 ml/dəq) olan pasiyentlərdə dozalanmaya düzəlişlər etmək vacib deyil. DUKSET® ağır böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə istifadə edilə bilməz (kreatinin klirensi <30 ml/dəq; əks göstərişlər bölməsinə bax).

Müalicənin dayandırılması

Müalicənin kəskin dayandırılmasına yol verilməməlidir. DUKSET® ilə müalicənin dayandırılması zamanı ləğvetmə sindromunun qarşısını almaq məqsədilə, doza ən azı bir-iki həftə ərzində tədriclə azaldılmalıdır (istifadə zamanı xüsusi xəbərdarlıqlar və ehtiyat tədbirləri, arzuolunmaz təsirlər bölmələrinə bax). Əgər dözülməz simptomlar, dozanın azalması və ya müalicə dayandırıldıqdan sonra əmələ gələrsə, başlanğıcda müəyyən edilmiş dozanın bərpa edilməsi məsələsinə baxıla bilər. Daha sonra, həkim dozanın azaldılmasını davam edə bilər, lakin daha mərhələli sürətlə.

Yeridilmə üsulu

Peroral istifadə üçün.

Əlavə təsirləri

a. Təhlükəsizlik profili

Duloksetinlə müalicə zamanı ən çox qeyd olunan əlavə təsirlər ürəkbulanma, baş ağrısı, ağızda quruluq, yuxululuq və başgicəllənmədir. Əksəriyyət hallarda, əlavə təsirlərin böyük qismi orta yaxud zəif ifadə olunmuşdur və adətən müalicənin əvvəlində, hətta müalicə davam etdikdə belə azalmışdır.

b. Cədvəldə yerləşdirilmiş əlavə təsirlər

Cədvəl 1-də depressiyada, generalizə olunmuş həyəcan pozğunluqlarında və diabetik neyropatiyanın ağır formasının müalicəsi zamanı plasebo-nəzarətli tədqiqatlar (ümumi 7819 pasiyent daxil olmuş, onlardan 4823 duloksetin və 2996 plasebo qəbul edən) və spontan əlavə təsirlər haqqında məlumat verilir

Cədvəl 1: Əlavə təsirlər

Rast gəlmə tezliyi: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100$, $< 1/10$); bəzən ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); nadir hallarda ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); çox nadir hallarda ($\leq 1/10\,000$). Onların çoxu müalicənin ilk aylarında yaranır.

Hər bir rastgəlmə tezliyi qruplaşmasında əlavə təsirlər ağırlığın azalmasına görə göstərilir.

Çox tez-tez	Tez-tez	Bəzən	Nadir hallarda	Çox nadir hallarda
<i>İnfeksiyalar və invaziya</i>				
		Laringit		

<i>İmmun sistemin pozğunluqları</i>				
			Anafilaktik reaksiyalar Hiperhəssaslıq reaksiyaları	
<i>Endokrin pozğunluqlar</i>				
			Qalxanbənzər vəzinin funksiyasının zəifləməsi	
<i>Metabolizm və qida pozğunluqları</i>				
	İştahanın azalması	Hiperqlikemiya (xüsusən diabetik pasiyentlərdə qeyd olunmuşdur)	Dehidratasiya Hiponatriemiya Antidiuretik hormon çatışmazlığı (SIADH ⁶)	
<i>Psixotik pozğunluqlar</i>				
	İnsomniya Ajitasiya Libidonun azalması Həyəcanlıq Qeyri-normal orqazm Qeyri-normal yuxular	Suisidal fikirlər ^{5,7} Yuxu pozğunluqları Bruksizm Dizorientasiya Apatiya	Suisidal davranış ^{5,7} Maniya Hallüsinasiyalar Aqressiya və hirslilik ⁴	
<i>Sinir sistemində baş verən pozğunluqlar</i>				
Baş ağrısı (14,4 %) Yuxululuq (10,4 %)	Başgicəllənmə Letargiya Tremor Paresteziya	Mioklonus Akatiziya ⁷ Əsəbilik Diqqət pozulmaları Disgevziya Diskineziya Ayaqların narahatlıq sindromu Yuxu pozğunluqları	Serotonin sindromu ⁶ Qıcolmalar ¹ Psixomotor narahatlıq ⁶ Ekstrapiramidal simptomlar ⁶	
<i>Gözdə baş verən pozğunluqlar</i>				
	Dumanlı görmə	Midriaz Görmə pozğunluqları	Qlaukoma	
<i>Qulaq və labirint pozğunluqları</i>				
	Qulaqda küy ¹	Vertiqo Qulaqda ağrı		
<i>Ürəkdə baş verən pozğunluqlar</i>				
	Palpitasiyalar	Taxikardiya Supraventrikulyar aritmiya, əsasən qulaqcıqların		

		səyriməsi		
<i>Damarda baş verən pozğunluqlar</i>				
	Arterial təzyiqin artması ³ Qansızma	Sinkope ² Hipertenziya ^{3, 7} Ortostatik hipotenziya ² Periferik soyuqluq	Hipertenziv krizlər ^{3,6}	
<i>Respirator, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarında baş verən pozğunluqlar</i>				
	Əsnəmə	Boğazda daralma Burun qanaxmaları		
<i>Qastrointestinal pozğunluqlar</i>				
Ürək bulanma (24,1 %) Ağızda quruluq (13,1 %)	Qəbizlik Diareya Qarında ağrı Qusma Dispepsiya Meteorizm	Qastrointestinal qanaxma ⁷ Qastroenterit Gəyirmə Qastrit	Stomatit Hematoxeziya Nəfəsdən qoxu	
<i>Hepato-biliar pozğunluqlar</i>				
		Hepatit ³ Qaraciyər fermentlərinin artması (ALT, AST, qələvi fosfataza) Kəskin qaraciyər zədələnməsi	Qaraciyər çatışmazlığı ⁶ Sarılıq ⁶	
<i>Dəri və dərialtı piy toxumasında baş verən pozğunluqlar</i>				
	Tərləmənin artması Səpgi	Gecə tərləmələri Övrə Kontakt dermatit Soyuq tərləmə Fotosensibilizasiya reaksiyaları Dərialtı qansızmaların yaranması hallarının artması	Stivens-Conson sindromu ⁶ Angionevrotik ödem ⁶	
<i>Əzələ-skelet və birləşdirici toxumada baş verən pozğunluqlar</i>				
	Skelet-əzələ ağrısı Əzələ spazmı	Əzələlərin gərginliyi Əzələlərin səyriməsi	Trizm	
<i>Böyrək və sidik-ifrazat sistemində baş verən pozğunluqlar</i>				
	Dizuriya	Sidiyin ləngiməsi Sidiyin saxlana bilməməsi Nikturiya (gecələr sidik ifrazı) Poliuriya	Sidiyin qeyri-adi qoxusu	

		Sidik axınının azalması		
<i>Reproduktiv sistemdə və süd vəzilərinə baş verən pozğunluqlar</i>				
	Erektıl disfunksiya Eyakulyasiya pozğunluqları Ləngimiş eyakulyasiya	Ginekoloji qanaxmalar Menstrual pozğunluqlar Seksual disfunksiya	Menopauzal simptomlar Qalaktoreya Hiperprolaktinemiya	
<i>Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə yerində reaksiyalar</i>				
	Halsızlıq	Döş qəfəsində ağrı ⁷ Yıxılmalar ⁸ Qeyri-normal hisslər Soyuqluq hiss etmək Susuzluq Titrətmə Halsızlıq İstilik hissi Yerişin pozulması		
<i>Müşahidələr</i>				
	Bədən kütləsinin azalması	Bədən kütləsinin artması Qanda kreatin fosfokinazanın artması Qanda kaliumun artması	Qanda xolesterolun artması	

¹ Qıcolma və qulaqda küy halları müalicə dayandırıldıqdan sonra qeyd olunmuşlar.

² Ortostatik hipotenziya və sinkope halları əsasən müalicənin əvvəlində qeyd olunmuşdur.

³ Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax.

⁴ Aqressiya və hirs əsasən müalicənin əvvəlində yaxud müalicə dayandırıldıqdan dərhal sonra qeyd olunmuşdur.

⁵ Suisidal fikirlər və suisidal davranış duloksetinlə müalicənin əvvəlində yaxud müalicənin dayandırılmasının erkən dövründə qeyd olunmuşdur (xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax).

⁶ Plasebo-nəzarətli klinik tədqiqatlarda post-marketing nəzarət zamanı qeyd olunmuş əlavə təsirlərin rast gəlmə tezliyi təyin olunmamışdır.

⁷ Plasebo ilə müqayisədə əhəmiyyətli statistik fərq olmamışdır.

⁸ Yıxılmalar ən çox yaşlılarda olmuşdur (≥65 yaşdan yuxarı).

c. Seçilmiş əlavə təsirlərin təsviri

Duloksetinlə müalicənin kəskin dayandırılması (əsasən kəsiləndə), adətən, ləğvetmə simptomlarının yaranmasına gətirir. Başgicəllənmə, hissiyat pozğunluqları (paresteziya daxil olmaqla), yuxu pozğunluqları (yuxusuzluq və intensiv yuxular), halsızlıq, yuxululuq, ajitasiya yaxud həyacan, ürəkbulanma və/yaxud qusma, tremor, baş ağrısı, qıcıqlanma, diareya, hiperhidroz və vertiqo ən çox qeyd olunan əlavə təsirlərdir.

Ümumiyyətlə, SİUSİ və SNİUSİ üçün, bu simptomlar orta yaxud mülayimdirlər və öz-özünə keçib gedirlər; lakin bəzi pasiyentlərdə onlar ağır və/yaxud uzunmüddətli ola bilərlər. Buna görə məsləhət görülür ki, duloksetinlə artıq müalicə tələb olunmadıqda, dozanın tədricən

azaldılması aparılsın (dozalanma və istifadə qaydası, xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri bölməsinə bax).

Diabetik neyropatiyanın ağırlı formasında, 12-həftəlik duloksetinlə aktiv müalicə alan pasiyentlərdə, üç klinik tədqiqatın nəticəsinə görə, qlükozanın az, lakin statistik əhəmiyyətli artması müşahidə olunmuşdur. HbA_{1c} duloksetinlə və plasebo ilə müalicə alan pasiyentlərdə stabil olaraq qalmışdır. Bu tədqiqatların 52-ci həftəyə qədər davam edən genişlənmiş fazasında, həm duloksetin, həm nəzarət qrupunda HbA_{1c} səviyyəsi yüksəlmişdir, lakin orta yüksəlmə 0,3 % duloksetinlə müalicə alan qrupda daha yüksək olmuşdur. Həmçinin burada duloksetinlə müalicə alan pasiyentlərdə, acqarına qlükozanın və ümumi xolesterolun zəif artması olmuşdur, eyni zamanda bu laborator testlər nəzarət qrupunda zəif artma göstərmişdir. Ürək döyüntüləri korreksiyalaşmış QT intervalı duloksetinlə müalicə alan pasiyentlərdə və plasebo ilə müalicə alanlarda fərqlənməmişdir. QT, PR, QRS və QTcB göstəricilərində heç bir klinik əhəmiyyətli fərq duloksetinlə və plasebo ilə müalicə alan pasiyentlərdə müşahidə olunmamışdır.

ƏLAVƏ TƏSİRLƏR YARANDIQDA HƏKİMİNİZLƏ MƏSLƏHƏTLƏŞİN.

Doza həddinin aşılması

Ayrılıqda və ya digər dərman vasitələri ilə birlikdə, 5400 mq duloksetin dozası ilə, doza həddinin aşılması halları barədə bildirilmişdir. Əsasən qarışıq doza həddlərinin aşılması hallarında, həmçinin də duloksetinlə, ancaq təxminən 1000 mq dozada istifadəsi zamanı ölümlə nəticələnən hallar qeydə alınmışdır. Doza həddinin aşılması əlamətlərinə (duloksetin ayrılıqda və ya digər dərman vasitələri ilə birlikdə) yuxululuq, koma, serotonin sindromu, qıcolma, qusma və taxikardiya daxildir.

Duloksetin üçün məlun olan xüsusi antitod yoxdur, lakin serotonin sindromu əmələ gəlmiş halda (məsələn, siproheptadin və/və ya qızdırmasalıcılar kimi) xüsusi müalicəyə baxıla bilər. Tənəffüs yollarının keçiriciliyini təmin etmək lazımdır. Müvafiq simptomlar və dəstəkləyici tədbirlərlə birlikdə ürək və həyat üçün vacib orqanların monitorinqini keçirmək tövsiyə edilir. Mədənin yuyulması preparatın qəbulundan dərhal sonra həyata keçirildiyi halda və ya simptomatik pasiyentlərdə təyin oluna bilər. Aktivləşdirilmiş kömür sorulmanın (absorbsiyanın) məhdudlaşdırılmasında faydalı ola bilər. Duloksetinin böyük paylanma həcmi var və gücləndirilmiş diurez, dializ və peritoneal dializin faydalı olması az ehtimal edilir.

Buraxılış forması

DUKSET® 30 mq qastrorezistent (mədə şirəsinin təsirinə davamlı) kapsullar: 14 kapsul, şəffaf PVX/PE/PV DX – Al blisterlərdə. 2 blister (28 kapsul) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Digər buraxılış forması

DUKSET® 60 mq qastrorezistent kapsullar.

14 kapsul, şəffaf PVX/PE/PV DX – Al blisterlərdə, 2 blister (28 kapsul) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25 °C-dən aşağı temperaturda, öz qutusunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

3 il

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Sancaklar 81100 Düzce/Türkiye.

Lisenzia sahibi

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.
Ümraniye 34768 İstanbul/Türkiye.