CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dutilox, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Dutilox, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).
Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
30 mg: Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera ok. 21,1 – 24,2 mg sacharozy.
60 mg: Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera ok. 42,3 – 48,4 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

30 mg: Kapsułki z nadrukiem (cap E/body 127) wielkości ok. 15 mm składające się z dwóch części: nieprzezroczystego, niebieskiego wieczka i nieprzezroczystego, białego korpusu, wypełnione granulkami w kolorze od białawego po beżowy/łososiowy.
60 mg: Kapsułki z nadrukiem (cap E/body 129) wielkości ok. 18 mm składające się z dwóch części: nieprzezroczystego, niebieskiego wieczka i nieprzezroczystego, zielonego korpusu, wypełnione granulkami w kolorach od białawego po beżowy/łososiowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.
Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.
Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Produkt leczniczy Dutilox jest wskazany do stosowania u dorosłych.
Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Duże zaburzenia depresyjne
Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca to 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania dawek większych niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, sugerujących, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.

Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii.

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną, należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę.

Zaburzenia lękowe uogólnione
Zalecana dawka początkowa u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi to 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku. U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie, dawkę należy zwiększyć do 60 mg, która jest zazwyczaj stosowaną dawką podtrzymującą u większości pacjentów.

U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz też zalecenia dotyczące dawkowania powyżej).

Wykazano skuteczność dawek do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej
Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane z posiłkiem lub bez posiłku. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania dawek większych niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz punkt 5.2). Dlatego, u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.

Odpowiedź na leczenie należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie, u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników.

Należy regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oceniać korzyści z leczenia (patrz punkt 5.1).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie zaleca się dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku jedynie ze względu na wiek. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując duloksetynę u pacjentów w podeszłym wieku w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych lub uogólnionych zaburzeń lękowych, szczególnie w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której dane są ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie wolno stosować produktu leczniczego Dutilox u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki. Nie wolno stosować produktu leczniczego Dutilox u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min; patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież
Duloksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Nie ma dostępnych danych.

Przerwanie leczenia
Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym Dutilox należy stopniowo zmniejszać dawkę w okresie przynajmniej od 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawiennych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie do zniesienia dla pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Sposób podawania
Do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dutilox z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Nie należy stosować produktu leczniczego Dutilox w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Dutilox u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mania i napady padaczkowe
Produkt leczniczy Dutilox należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)
Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Dlatego należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Dutilox pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania.

Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca
Stosowanie duloksetyny u niektórych pacjentów powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem

duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia jej metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek podano w punkcie 4.2.

Zespół serotoninowy i (lub) złośliwy zespół neuroleptyczny
Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych serotoninergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, buprenorfiny lub tryptanów, produktów leczniczych zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Zespół serotoninowy w najcięższej postaci może przypominać złośliwy zespół neuroleptyczny, którego objawami są: hipertermia, sztywność mięśni, zwiększoną aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi szybkimi zmianami parametrów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli jednoczesne leczenie duloksetyną i innymi lekami serotoninergicznymi i (lub) neuroleptycznymi, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne i (lub) dopaminergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.

Ziele dziurawca zwyczajnego
Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dutilox z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej wystąpić działania niepożądane.

Samobójstwo
Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione: Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym okresie poprawy stanu pacjenta.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Dutilox, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.

U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadach i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, zwłaszcza w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej: Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), odnotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili wszelkich niepokojących myśli czy uczuć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Produktu leczniczego Dutilox nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych (patrz punkt 5.1). Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.8).

Krwotok
Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), w tym duloksetynę. Duloksetyna może zwiększać ryzyko krwotoku poporodowego (patrz punkt 4.6). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Hiponatremia
Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze stężeniem sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza z niedawnymi zaburzeniami równowagi płynów ustrojowych lub z chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy

zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, z marskością wątroby, odwodnieni lub przyjmujący leki moczopędne.

Przerwanie leczenia
Objawy odstawienne po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych duloksetyną i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.
Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą mieć ostry przebieg. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, ale istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Akatyzja, niepokój psychoruchowy
Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę
Duloksetyna jest stosowana pod innymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych.

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość z tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało głównie na poziomie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Zaburzenia czynności seksualnych
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SNRI.

Sacharoza
Twarde kapsułki dojelitowe Dutilox zawierają sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w kapsułce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), lub w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu leczniczego Dutilox przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dutilox i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem leczniczym Dutilox (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP1A2: Ponieważ duloksetyna jest metabolizowana przez CYP1A2, jednoczesne stosowanie duloksetyny i silnych inhibitorów CYP1A2 może spowodować zwiększenie stężenia duloksetyny. Fluwoksamina (w dawce 100 mg raz na dobę), silny inhibitor CYP1A2, zmniejszała pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększała pole pod krzywą AUC_{0-t} sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać produktu leczniczego Dutilox w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): Z wyjątkiem przypadków opisanych w tym punkcie, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dutilox z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninergiczne: W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dutilox i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipraminy i amitryptyliny, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), tryptanów, buprenorfiny, tramadolu, petydyny i tryptofanu (patrz punkt 4.4).

<u>Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze</u>
Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP1A2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływało istotnie na farmakokinetykę teofiliny, substratu enzymu CYP1A2.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2D6: Duloksetyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. Po podaniu duloksetyny w dawce 60 mg dwa razy na dobę i pojedynczej dawki dezypraminy, substratu CYP2D6, pole pod krzywą AUC dezypraminy zwiększyło się trzykrotnie. Jednoczesne podawanie duloksetyny (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie

wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Dutilox z produktami leczniczymi metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo.*

Przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe produkty lecznicze: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych produktów leczniczych przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, oraz w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę
Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H_2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z substancjami zobojętniającymi zawierającymi glin i (lub) magnez lub duloksetyny z famotydyną nie wpływało w sposób istotny na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje zwiększające aktywność CYP1A2: Analizy farmakokinetyczne wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność
W badaniach na zwierzętach stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność u samców, natomiast u samic skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.

Ciąża
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych (jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej z udziałem 2500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży, a drugie w Unii Europejskiej z udziałem 1500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży) nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wystąpienia poważnych wrodzonych wad rozwojowych u dzieci. Analiza poszczególnych wad rozwojowych, takich jak wady rozwojowe serca, nie dała jednoznacznych wyników.

W badaniu przeprowadzonym w Unii Europejskiej, stosowanie duloksetyny przez pacjentki w zaawansowanej ciąży (w dowolnym czasie od 20 tygodnia ciąży do porodu) było związne ze zwiększeniem ryzyka przedwczesnego porodu (mniej niż dwukrotne, co odpowiada około 6 dodatkowym przedwczesnym porodom na 100 kobiet leczonych duloksetyną w późnym okresie ciąży). Większość przedwczesnych porodów nastąpiła między 35. a 36. tygodniem ciąży. Takich zależności nie zaobserowano w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Dane z obserwacji w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wskazują na zwiększenie ryzyka (mniej niż dwukrotne) krwotoku poporodowego w przypadku stosowania duloksetyny w ciągu miesiąca poprzedzającego poród.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na receptory serotoninergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienne. Objawy odstawienne duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.

Produkt leczniczy Dutilox można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajdą w ciążę bądź planują ciążę.

Karmienie piersią
W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono, że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobowa w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dutilox w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania produktu leczniczego Dutilox może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn, w przypadku wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących duloksetynę były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia.

b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W Tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Tabela 1: Działania niepożądane
Ocena częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000).
W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					
		Zapalenie krtani			
Zaburzenia układu immunologicznego					
			Reakcja anafilaktyczna Zespół nadwrażliwości		
Zaburzenia endokrynologiczne					
			Niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)[6]		
Zaburzenia psychiczne					
	Bezsenność Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Niezwykłe sny	Samobójcze myśli[5,7] Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Samobójcze zachowania[5,7] Mania Omamy Agresja i gniew[4]		
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki miokloniczne mięśni Akatyzja[7] Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy[6] Drgawki[1] Niepokój psychoruchowy[6] Objawy pozapiramidowe[6]		
Zaburzenia oka					
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra		
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Szumy w uszach[1]	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego Ból ucha			
Zaburzenia serca					
	Kołatanie serca	Tachykardia			Kardiomiopatia stresowa

		Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków			(zespół Takotsubo)
Zaburzenia naczyniowe					
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi[3] Zaczerwienienie twarzy	Omdlenie[2] Nadciśnienie tętnicze[3,7] Niedociśnienie ortostatyczne[2] Uczucie zimna w kończynach	Przełom nadciśnieniowy[3,6]		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa	Śródmiąższowa choroba płuc[10] Eozynofilowe zapalenie płuc[6]		
Zaburzenia żołądka i jelit					
Nudności Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego[7] Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny oddech Mikroskopowe zapalenie jelita grubego[9]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
		Zapalenie wątroby[3] Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby[6] Żółtaczka[6]		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Wrażliwość na światło Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona[6] Obrzęk naczynioruchowy[6]	Zapalenie naczyń skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	Ból mięśniowo-szkieletowy	Sztywność mięśni Drganie mięśni	Szczękościsk		

	Kurcze mięśni				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok w obrębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekotok Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy[6]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	Upadki[8] Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej[7] Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Zmęczenie Uczucie gorąca Zaburzenia chodu			
Badania diagnostyczne					
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

1. Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia.
2. Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.
3. Patrz punkt 4.4.
4. Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia.
5. Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).
6. Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo.
7. Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.
8. Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥65 lat).
9. Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.
10. Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo.

c. Opis wybranych działań niepożądanych
Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia senne), zmęczenie, senność, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się odstawienie przez stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W fazie ostrej trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów.

Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych duloksetyną nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo.

Dzieci i młodzież
Łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi było leczonych duloksetyną w badaniach klinicznych. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Łącznie u 467 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży początkowo losowo przyporządkowanych do grupy otrzymującej duloksetynę w badaniach klinicznych odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 0,1 kg po 10 tygodniach w porównaniu z obserwowanym zwiększeniem o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, po okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy u pacjentów zazwyczaj obserwowano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników.

W trwających do 9 miesięcy badaniach, u dzieci i młodzieży leczonych duloksetyną obserwowano mniejszy o 1% całkowity średni wzrost na siatce centylowej (mniejszy o 2% u dzieci w wieku od 7 do 11 lat i większy o 0,3% u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat) (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania samej duloksetyny lub duloksetyny przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, gdy dawka duloksetyny wynosiła 5400 mg. Wystąpiło kilka przypadków śmiertelnych, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (samej duloksetyny lub przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia.

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy należy rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu leczniczego lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywowanego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX21.

Mechanizm działania
Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna powoduje zależne od dawki zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

Działanie farmakodynamiczne
Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Duże zaburzenia depresyjne: duloksetynę oceniano w badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 3158 pacjentów (1285 pacjento-lat ekspozycji, ang. patient-years of exposure) spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-IV. Skuteczność duloksetyny w zalecanej dawce 60 mg raz na dobę, wykazano w trzech z trzech przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę dorosłym pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych. Ogólnie skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego.

Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) (w tym z emocjonalnymi i somatycznymi objawami depresji) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jedynie u niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w tych kluczowych badaniach klinicznych występowała ciężka depresja (>25 punktów w skali HAM-D na początku badania).

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo (p=0,004) pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego - zapobiegania nawrotom depresji - mierzonego czasem, jaki upłynął do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 17% w grupie pacjentów leczonych duloksetyną i 29% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, u pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym otrzymujących duloksetynę obserwowano znaczące wydłużenie okresu bezobjawowego (p<0,001) w porównaniu do pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy placebo. U wszystkich pacjentów biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni) uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę. W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą objawy depresji (p<0,001) wystąpiły u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę i u 33,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) z depresją były szczególnie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

Zaburzenia lękowe uogólnione: Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo w pięciu z pięciu przeprowadzonych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Cztery z tych badań to badania randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą dotyczące leczenia, a jedno dotyczące zapobiegania nawrotom.

Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona (HAM-A) i liczbą punktów w skali ogólnej sprawności życiowej Sheehan Disability Scale (SDS) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była większa w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano porównywalną skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny ocenianą jako poprawę wyniku w skali HAM-A.

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 6-miesięczne leczenie w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny, zostali przyporządkowani do grupy otrzymującej duloksetynę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce od 60 mg do 120 mg raz na dobę, wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo (p<0,001) pod względem zapobiegania nawrotom, czego miarą był czas do wystąpienia nawrotu. Częstość występowania nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego

z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 14% w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i 42% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

Skuteczność duloksetyny stosowanej w dawce od 30 do 120 mg (zmienna dawka) raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi oceniano w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie poprawę mierzoną całkowitą liczbą punktów w skali HAM-A u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawkach od 30 do 120 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi były podobne do tych obserwowanych w badaniach z udziałem młodszych dorosłych pacjentów. Jednak, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania tej dawki u pacjentów z tej grupy wiekowej.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej: Skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo i stałych dawek produktów leczniczych. Badania objęły dorosłych (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból w neuropatii cukrzycowej występował od co najmniej 6 miesięcy. Z badań wyłączono pacjentów, u których spełnione zostały kryteria diagnostyczne dużego zaburzenia depresyjnego. Głównym kryterium oceny badanych parametrów był średni tygodniowy wskaźnik przeciętnego nasilenia bólu w ciągu doby, mierzonych w 11-punktowej skali Likerta i zapisywanych codziennie przez uczestników w dzienniku pacjenta.

W obu badaniach stwierdzono znaczące zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U niektórych pacjentów działanie to ujawniało się już w pierwszym tygodniu leczenia. Różnice stopnia złagodzenia bólu między dwiema grupami stosującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65% pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły odpowiednio 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o 50% lub więcej) analizowano w zestawieniu ze zgłoszeniami pacjentów o senności odczuwanej w okresie leczenia. Wśród pacjentów, którzy nie odczuwali senności, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 47% przyjmujących duloksetynę i 27% otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 60% przyjmujących duloksetynę i 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, osiągnięcie takiego efektu w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długoterminowym, niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania duloksetyny 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego ból w okresie 24 godzin, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, *Brief Pain Inventory*).

Dzieci i młodzież
Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania duloksetyny u pacjentów w wieku poniżej 7 lat. Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby równoległe badania kliniczne z udziałem 800 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.2). Oba te badania obejmowały trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grup kontrolnych otrzymujących placebo i lek porównawczy (fluoksetyna), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną grupą kontrolną. Zmiany z punktu początkowego do końcowego w całkowitej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale – Revised*, CDRS-R) uzyskane dla duloksetyny (30-120 mg) i aktywnego ramienia kontrolnego (fluoksetyna 20-40 mg) nie różniły się statystycznie od placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę w porównaniu z grupą leczoną fluoksetyną, głównie z powodu nudności. Podczas 10-tygodniowego okresu leczenia zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (duloksetyna 0/333 [0%], fluoksetyna 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). W ciągu całego

36-tygodniowego okresu badania u 6 z 333 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej duloksetynę oraz u 3 z 225 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej fluoksetynę wystąpiły zachowania samobójcze (częstość występowania zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzeń na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzeń na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto, jeden z pacjentów, który został przeniesiony z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę wykazywał zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny.

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 272 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Badanie obejmowało trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, po której następował okres 18 tygodni przedłużenia leczenia. W badaniu stosowano zmienne dawki w celu umożliwienia powolnego zwiększania dawki od 30 mg raz na dobę do większych dawek (maksymalnie 120 mg raz na dobę). Podczas leczenia duloksetyną wykazano statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów zaburzeń lękowych uogólnionych mierzonych za pomocą właściwej dla tych zaburzeń skali oceny lęku u dzieci i młodzieży PARS (ang. *Pediatric Anxiety Rating Scale)* (średnia różnica pomiędzy duloksetyną i placebo wynosiła 2,7 punktów [95% CI 1,3-4,0]) po 10 tygodniach leczenia. Utrzymywanie się tego działania nie było oceniane. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i w grupie otrzymującej placebo w okresie 10 tygodni ostrej fazy leczenia. U dwóch pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę po zakończeniu ostrej fazy, obserwowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny w fazie przedłużenia leczenia. Nie ustalono wniosku dotyczącego całkowitego stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 4.8).

Przeprowadzono pojedyncze badanie z udziałem dzieci i młodzieży z młodzieńczym pierwotnym zespołem fibromialgii (ang. JPFS, juvenile primary fibromyalgia syndrome), w którym w grupie leczonej duloksetyną nie odnotowano różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędowej miary skuteczności. Dlatego nie ma dowodów na skuteczność w tej grupie dzieci i młodzieży. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, równoległe badanie duloksetyny z udziałem 184 osób w wieku od 13 do 18 lat (średni wiek 15,53 lat) z JPFS. Badanie obejmowało 13-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej duloksetynę w dobowej dawce 30 mg lub 60 mg lub placebo. Duloksetyna nie wykazywała skuteczności w zmniejszaniu nasilenia bólu, mierzonego z wykorzystaniem odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, Brief Pain Inventory), który był głównym kryterium oceny: średnia zmiana najmniejszych kwadratów (ang. LS, least squares) w stosunku do wartości początkowej średniej oceny nasilenia bólu w BPI w 13 tygodniu wyniosła -0,97 w grupie otrzymujacej placebo, w porównaniu z -1,62 w grupie leczonej duloksetyną 30/60 mg ($p = 0,052$). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa duloksetyny.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego referencyjnego produktu leczniczego zawierającego duloksetynę we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Duloksetyna jest podawana w postaci pojedynczego enancjomeru. Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy utleniające (CYP1A2 i polimorficzny CYP2D6), a następnie sprzęgana. Farmakokinetyka duloksetyny wskazuje na dużą zmienność osobniczą (ogólnie 50-60%), częściowo ze względu na płeć, wiek, palenie tytoniu i aktywność enzymu CYP2D6.

Wchłanianie
Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a C_{max} występuje w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Bezzwględna dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od

32% do 80% (średnio 50%). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Zmiany te nie są znaczące klinicznie.

Dystrybucja
U ludzi duloksetyna wiąże się z białkami osocza w około 96%. Duloksetyna wiąże się zarówno z albuminą, jak i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie duloksetyny z białkami.

Metabolizm
Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Zarówno cytochrom P450-2D6, jak i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-hydroksy, 6-metoksy duloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegu są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzano szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów, u których występuje mała aktywność enzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe.

Eliminacja
Okres półtrwania duloksetyny wynosi od 8 do 17 godzin (średnio 12 godzin). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 22 l/h do 46 l/h (średnio 36 l/h). Po podaniu doustnym pozorny klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 33 do 261 l/h (średnio 101 l/h).

Szczególne grupy pacjentów
Płeć: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u mężczyzn i kobiet (u kobiet pozorny klirens osoczowy jest około 50% mniejszy). Ze względu na nakładanie się zakresów klirensu u obu płci, zależne od płci różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego nie uzasadniają w wystarczający sposób zalecania mniejszych dawek pacjentkom.

Wiek: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i w podeszłym wieku (≥65 lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadniać dostosowanie dawki. Ogólnie zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek poddawanych dializie wartość C_{max} i AUC duloksetyny były dwukrotnie większe niż u osób zdrowych. Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: Choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu (stopnia B w klasyfikacji Child-Pugh) miała wpływ na farmakokinetykę duloksetyny. W porównaniu z osobami zdrowymi, pozorny klirens osoczowy duloksetyny był o 79% mniejszy, pozorny okres półtrwania był 2,3 razy dłuższy, a wartość AUC była 3,7 razy większa u pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym nasileniu. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny i jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby.

Matki karmiące piersią: Dystrybucję duloksetyny w organizmie badano u 6 kobiet karmiących piersią będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Duloksetynę wykryto w mleku matki, a stężenie w stanie stacjonarnym stanowiło około jedną czwartą stężenia leku w osoczu krwi. Ilość duloksetyny w mleku matki wynosi około 7 µg/dobę w przypadku stosowania leku w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Laktacja nie wpływa na farmakokinetykę duloksetyny.

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka duloksetyny po doustnym podaniu dawki od 20 do 120 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi została określona z wykorzystaniem analiz modelowania populacyjnego na podstawie danych z 3 badań. Przewidziane

na podstawie wzorca stężenia duloksetyny w osoczu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży w większości przypadków znajdowały się w zakresie wartości stężeń obserwowanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów oraz działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów, obserwowano w wątrobie wielojądrzaste komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była zwiększona jedynie w przypadku podawania dużej dawki (144 mg/kg/dobę), lecz uważano to za skutek indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Znaczenie danych uzyskanych z badań na myszach dla człowieka nie jest znane. U samic szczurów otrzymujących duloksetynę (45 mg/kg/dobę) przed oraz podczas kojarzenia się i wczesnej ciąży wystąpiło zmniejszenie spożycia pokarmu i masy ciała, zaburzenia cyklu rujowego, zmiejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa, i opóźnienie wzrostu potomstwa, w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików, obserwowano większą częstość występowania wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Podczas badań toksyczności w okresie przed- i poporodowym u szczura, duloksetyna wywoływała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC).

W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach obserwowano przemijające działania neurobehawioralne, jak również istotne zmniejszenie masy ciała oraz spożycia pokarmu, indukcję enzymów wątrobowych oraz wakuolizację wątrobowokomórkową po zastosowaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Ogólny profil toksyczności duloksetyny u młodych szczurów był zbliżony do tego, jaki występuje u dorosłych szczurów. Dawkę niepowodującą działań niepożądanych określono jako 20 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Hypromeloza
Talk
Celuloza mikrokrystaliczna
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Trietylu cytrynian
Sacharoza ziarenkowa
Cysteiny chlorowodorek jednowodny
Roztwór sodu wodorotlenku

Wieczko kapsułki:
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Woda oczyszczona

Korpus kapsułki:
30 mg:
Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda oczyszczona
Żelatyna

Tusz (żelaza tlenek czarny (E 172), potasu wodorotlenek i szelak)

60 mg:
Woda oczyszczona
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tusz (żelaza tlenek czarny (E 172), potasu wodorotlenek i szelak)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister PVC/PVDC/Aluminium: 24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

30 mg:
Blistry PVC/PVDC/Aluminium:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

60 mg:
Blistry PVC/PVDC/Aluminium:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Dutilox dostępny jest w:
30 mg:
Bistrach PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 i 504 (4x126) (opakowanie szpitalne) kapsułek dojelitowych, twardych.

60 mg:

Blistrach PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 98 i 504 (4x126) (opakowanie szpitalne) kapsułek dojelitowych, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmak International Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dutilox, 30 mg: 22906
Dutilox, 60 mg: 22907

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 listopada 2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 sierpnia 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/07/2026