CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duloxetine Sandoz, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Duloxetine Sandoz, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Duloxetine Sandoz, 30 mg
Każda kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (*Duloxetinum*) w postaci chlorowodorku duloksetyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 1,85 mg laktozy jednowodnej, i 0,167 mg czerwieni Allura (E 129).

Duloxetine Sandoz, 60 mg
Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (*Duloxetinum*) w postaci chlorowodorku duloksetyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Każda kapsułka zawiera 3,7 mg laktozy jednowodnej, 0,152 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110) i 0,390 mg czerwieni Allura (E 129).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Duloxetine Sandoz, 30 mg
Kapsułka (rozmiar 2) z matowym białym korpusem i ciemnoniebieskim nadrukiem „30” oraz matowym ciemnoniebieskim wieczkiem, zawierająca 4 białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

Duloxetine Sandoz, 60 mg
Kapsułka (rozmiar 0E) z żółtawozielonym korpusem i ciemnoniebieskim nadrukiem „60” oraz matowym ciemnoniebieskim wieczkiem, zawierająca 8 białych lub białawych, okrągłych, obustronnie wypukłych tabletek.

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 Duloxetine Sandoz jest wskazany do stosowania u dorosłych.
Dalsze informacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Duże zaburzenia depresyjne
Dawka początkowa i zalecana dawka podtrzymująca to 60 mg raz na dobę 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. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które wskazywałyby na korzyść ze zwiększania dawki u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową.

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

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy w celu uniknięcia nawrotów. 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 wynosi 30 mg raz na dobę z posiłkiem lub bez posiłku. U pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie, dawkę należy zwiększyć do 60 mg i jest to zazwyczaj dawka podtrzymująca u większości pacjentów.

U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi dawka początkowa i podtrzymująca wynosi 60 mg raz na dobę (patrz też wyżej zalecenia dotyczące dawkowania).

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 uniknięcia nawrotów.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej
Dawka początkowa i zalecana dawka podtrzymująca to 60 mg raz na dobę 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, korzystne może być zwiększenie dawki.

Odpowiedź na leczenie należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. U pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią, lepsza reakcja na leczenie jest po tym czasie mało prawdopodobna.

Korzyści z leczenia należy oceniać regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące), patrz punkt 5.1.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Nie zaleca się dostosowywania dawkowania u osób w podeszłym wieku jedynie ze względu na wiek. Jednak u pacjentów tych, tak jak w przypadku każdego produktu leczniczego, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Duloxetine Sandoz w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych lub uogólnionych zaburzeń lękowych, zwłaszcza w dawce 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Produktu leczniczego Duloxetine Sandoz nie wolno stosować u pacjentów z chorobami wątroby, które powodują zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min) dostosowanie dawki nie jest konieczne. Duloksetyny nie wolno stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat. Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

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

Przerwanie leczenia
Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. Podczas odstawiania duloksetyny należy stopniowo zmniejszać jej dawkę przez okres co najmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub podczas odstawiania duloksetyny wystąpią u pacjenta trudne do zniesienia objawy, można rozważyć wznowienie stosowania wcześniejszej dawki, a następnie dalsze stopniowe, ale wolniejsze zmniejszanie dawki.

Sposób stosowania
Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

Jednoczesne stosowanie duloksetyny z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), patrz punkt 4.5.

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

Jednoczesne stosowanie duloksetyny z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), gdyż powoduje to zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

Rozpoczynanie leczenia duloksetyną jest przeciwskazane u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Mania i napady padaczkowe
Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub

z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Rozszerzenie źrenic
Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic podczas stosowania duloksetyny, dlatego należy zachować ostrożność przepisując duloksetynę pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem śródgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca
U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Przyczyną może być noradrenergiczne działanie duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym przed rozpoczęciem leczenia duloksetyną. 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 przyspieszenia akcji serca lub zwiększenia ciśnienia tętniczego. Ostrożność należy zachować również podczas stosowania duloksetyny z produktami leczniczymi, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów z utrzymującym się wysokim ciśnieniem tętniczym 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 poddawanych hemodializie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdza się zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Informacje dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.2.

Zespół serotoninowy i (lub) złośliwy zespół neuroleptyczny
Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny (stan potencjalnie zagrażający życiu) może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza razem z innymi lekami serotoninergicznymi [w tym z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub tryptanami], z lekami zaburzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), lekami przeciwpsychotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne lub z buprenorfiną (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, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, niestabilność układu autonomicznego z możliwymi szybkimi zmianami parametrów życiowych i zmianami stanu psychicznego.

Jeśli klinicznie uzasadnione jest jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotoninergicznych i (lub) neuroleptycznych, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne i (lub) dopaminergiczne, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki.

Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)
Podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny z lekami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

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 SNRIs.

Samobójstwo
Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione
Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest duloksetyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń związanych z samobójstwem. 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 zaburzeniami depresyjnymi.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci wykazujący przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi w zaburzeniach psychicznych wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u stosujących leki przeciwdepresyjne pacjentów w wieku poniżej 25 lat.

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

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (i ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, pojawienie się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia - o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej
Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), odnotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych podczas leczenia duloksetyną lub wkrótce po jego zakończeniu. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz wyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania każdego przypadku wystąpienia u nich niepokojących myśli lub uczuć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat
Duloksetyny nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Zachowania samobójcze (próby samobójcze oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży otrzymujących leki przeciwdepresyjne niż otrzymujących placebo. Jeśli na podstawie istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany, czy nie występują u niego objawy samobójcze (patrz punkt 5.1). Ponadto brak danych dotyczących bezpieczeństwa długotrwałego stosowania duloksetyny u dzieci i młodzieży oraz jej wpływu na wzrastanie, dojrzewanie, rozwój poznawczy i behawioralny (patrz punkt 4.8).

Krwotok
Podczas stosowania leków z grupy SSRI i SNRI, w tym duloksetyny, opisywano nieprawidłowe krwawienia, takie jak wybroczyny, plamica i krwawienia z przewodu pokarmowego. 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 (NLPZ) lub kwas acetylosalicylowy (ASA)] 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 przypadków hiponatremii dotyczyła osób w podeszłym wieku, zwłaszcza z niedawnymi zaburzeniami równowagi płynów lub z chorobami predysponującymi do takich zaburzeń. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiponatremii, takich jak pacjenci w podeszłym wieku, z marskością wątroby, odwodnieni lub otrzymujący leki moczopędne.

Przerwanie leczenia
Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych działania niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych duloksetyną i u 23% pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia i stosowanej dawki, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane działania przedstawiono w punkcie 4.8.
Objawy te są na ogół łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, ale istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu takich 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). Dlatego w razie przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w czasie nie krótszym niż 2 tygodnie, zależnie od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku
Liczba danych dotyczących stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u osób w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi jest ograniczona. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Akatyzja, niepokój psychoruchowy
Stosowanie duloksetyny związane jest z wystąpieniem akatyzji, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub niepokojącym pobudzeniem psychoruchowym z koniecznością poruszania się i niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Objawy te najczęściej występują w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów z objawami akatyzji może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę
Duloksetyna jest stosowana pod innymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycy, 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 i (lub) zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano przypadki 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 dotyczyło głównie hepatocytów. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenie wątroby.

Produkt leczniczy Duloxetine Sandoz (30 mg i 60 mg) zawiera laktozę, barwnik czerwień Allura AC (E 129) oraz sód
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.
Ten produkt leczniczy zawiera barwnik czerwień Allura AC (E 129), który może wywoływać reakcje alergiczne.
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Produkt leczniczy Duloxetine Sandoz, 60 mg zawiera dodatkowo barwnik żółcień pomarańczową FCF (E 110), który może wywoływać reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO)
Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego, duloksetyny nie należy stosować jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) ani przez co najmniej 14 dni od przerwania ich stosowania. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny powinno upłynąć co najmniej 5 dni między jej odstawieniem a rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania duloksetyny i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Linezolidu (antybiotyk), który jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO, nie należy stosować u pacjentów leczonych duloksetyną (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP1A2
Ponieważ duloksetyna jest metabolizowana przy udziale 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 sześciokrotnie wartość AUC_{0-t}. Z tego względu nie należy podawać duloksetyny razem z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)
Oprócz 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 względu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na OUN, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (tj. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Leki o działaniu serotoninergicznym
W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub serotoniny i noradrenaliny (SNRI) oraz leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków serotoninergicznych, takich jak SSRI, SNRI, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina i amitryptylina), IMAO (takie jak moklobemid lub linezolid), produkty lecznicze zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptany, tramadol, petydyna, buprenorfina i tryptofan (patrz punkt 4.4).

<u>Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze</u>

Leki metabolizowane przez CYP1A2
Duloksetyna (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływała istotnie na farmakokinetykę jednocześnie stosowanej teofiliny, substratu izoenzymu CYP1A2.

Leki metabolizowane przez CYP2D6
Duloksetyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. Po podawaniu duloksetyny w dawce 60 mg dwa razy na dobę z pojedynczą dawką dezypraminy (substrat CYP2D6) wartość AUC dezypraminy zwiększyła się trzykrotnie. Duloksetyna (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa o 71%wartość AUC w stanie stacjonarnym jednocześnie podawanej tolterodyny (2 mg dwa razy na dobę), lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej czynnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania duloksetyny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), zwłaszcza jeśli 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 szczególnych badań interakcji *in vivo.*

Leki przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) podczas stosowania duloksetyny u pacjentów leczonych warfaryną. Jednoczesne stosowanie u zdrowych ochotników w ramach klinicznego badania farmakologicznego duloksetyny i warfaryny w warunkach równowagi dynamicznej nie powodowało jednak klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej ani farmakokinetyki R- lub S-warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H_2
Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i magnez lub duloksetyny z famotydyną nie wpływało w sposób znaczący na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje pobudzające aktywność CYP1A2
Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że stężenie duloksetyny w osoczu osób palących jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję po ekspozycji układowej (AUC) na duloksetynę mniejszej 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. 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 związane 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 zaobserwowano 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 wskazują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w okresie ciąży, zwłaszcza w późnym jej okresie, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Wprawdzie nie zbadano związku PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), w przypadku duloksetyny nie można wykluczyć takiego ryzyka, biorąc pod uwagę mechanizm jej działania (hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny). Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Do objawów odstawienia duloksetyny należą: hipotonia, drżenie, drżączka, trudności w ssaniu, zaburzenia oddechowe i napady drgawek. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.

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

Karmienie piersią
W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono bardzo słabe przenikanie duloksetyny do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobowa w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała, którą otrzymuje niemowlę, wynosi około 0,14% dawki przyjmowanej przez matkę (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania duloksetyny w okresie karmienia piersią, gdyż nie jest znane bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu duloksetyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Stosowanie duloksetyny może wiązać się z wystąpieniem sedacji i zawrotów głowy. Należy poinformować pacjentów, aby w razie wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy nie podejmowali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących duloksetynę były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowały one krótko po rozpoczęciu leczenia i w większości ustępowały w miarę kontynuowania leczenia.

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

Tabela 1: Działania niepożądane
Ocena częstości: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

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 apetytu	Hiperglikemia (głównie u pacjentów z cukrzycą)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)[6]		
Zaburzenia psychiczne					
	Bezsenność Pobudzenie Zmniejszenie popędu płciowego Lęk Zaburzenia orgazmu Nietypowe sny	Myśli samobójcze[5,7] Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Zachowania samobójcze[5,7] Mania Omamy Agresja i złość[4]		
Zaburzenia układu nerwowego					
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezje	Mioklonie Akatyzja[7] Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg Zła jakość snu	Zespół serotoninowy[6] Drgawki[1] Niepokój psychoruchowy[6] Objawy pozapiramidowe[6]		
Zaburzenia oka					
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic Zaburzenia widzenia	Jaskra		
Zaburzenia ucha i błędnika					
	Szumy uszne[1]	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego Ból ucha			

Zaburzenia serca					
	Kołatanie serca	Tachykardia Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, głównie migotanie przedsionków			Kardiomiopatia stresowa (zespół Takotsubo)
Zaburzenia naczyniowe					
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego[3] Zaczerwienienie skóry, zwłaszcza 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 Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania	Zapalenie jamy ustnej Krwawe stolce Nieprzyjemny oddech Mikroskopowe zapalenie jelita grubego[9]		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					
		Zapalenie wątroby[3] Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfatazy zasadowej) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby[6] Żółtaczka[6]		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
	Nasilone pocenie się Wysypka	Nocne poty Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Reakcje fotowrażliwości Zwiększona skłonność do powstawania	Zespół Stevensa-Johnsona[6] Obrzęk naczynioruchowy[6]	Zapalenie naczyń skóry	

		siniaków			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
	Ból mięśniowo-kostny Skurcz mięśni	Napięcie mięśni Drżenie mięśni	Szczękościsk		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymywanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Wielomocz Zmniejszenie wydalania moczu	Nieprawidłowy zapach moczu		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi					
	Zaburzenia wzwodu Zaburzenia wytrysku Opóźnienie wytrysku	Krwotok z dróg rodnych Zaburzenia miesiączkowania Zaburzenia funkcji seksualnych Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekotok Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy[6]		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					
	Upadki[8] Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej[7] Nietypowe samopoczucie Odczucie zimna Pragnienie Dreszcze Złe samopoczucie Odczucie gorąca Zaburzenia chodu			
Badania diagnostyczne					
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		

[1] Drgawki i szumy uszne zgłaszano także po zakończeniu leczenia.
[2] Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszano zwłaszcza na początku leczenia.
[3] Patrz punkt 4.4.
[4] Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszano zwłaszcza na początku leczenia lub po jego zakończeniu.
[5] Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszano podczas leczenia duloksetyną lub wkrótce po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

[6] Częstość działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas kontrolowanych placebo badań klinicznych, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu duloksetyny do obrotu.
[7] Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.
[8] Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥65 lat).
[9] Częstość oszacowano na podstawie danych ze wszystkich badań klinicznych.
[10] Częstość oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo.

c. Opis wybranych działań niepożądanych
Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często wywołuje objawy odstawienia. Najczęściej zgłaszane objawy to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje lub wrażenie porażenia prądem, zwłaszcza w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierne pocenie się i zawroty głowy pochodzenia obwodowego.

Na ogół objawy po zastosowaniu leków z grupy SSRI i SNRI są łagodne lub umiarkowane i przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) długotrwałe. Dlatego jeśli dalsze leczenie duloksetyną nie jest już konieczne, zaleca się stopniowe zmniejszanie jej dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których duloksetynę stosowano u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej, obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Stężenie HbA_{1c} było stałe zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W trwającej do 52 tygodni fazie rozszerzenia tych badań stwierdzono zwiększenie stężenia HbA_{1c} w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, ale średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. U pacjentów leczonych duloksetyną odnotowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo i cholesterolu całkowitego. 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 stwierdzono klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo.

d. Dzieci i młodzież
W ramach badań klinicznych duloksetynę otrzymywało 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. Zasadniczo profil działań niepożądanych duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych.
Łącznie u 467 pacjentów pediatrycznych, których początkowo w badaniach klinicznych losowo przydzielono do grupy otrzymującej duloksetynę, odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 0,1 kg po 10 tygodniach wobec jej zwiększenia o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, w okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy, u pacjentów obserwowano zazwyczaj tendencję do odzyskiwania przewidywanej dla nich percentylowej masy ciała, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych pochodzących od rówieśników dobranych pod względem wieku i płci.
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).

<u>Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych</u>
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 również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przedawkowania duloksetyny (samej lub przyjętej razem z innymi produktami leczniczymi) w dawce 5400 mg. Było kilka przypadków zgonów, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania duloksetyny (samej lub przyjętej razem z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia.

Nie jest znana swoista odtrutka na duloksetynę, ale w razie wystąpienia zespołu serotoninowego należy rozważyć szczególne leczenie (takie jak podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz odpowiednie postępowanie objawowe i wspomagające. Wskazane może być płukanie żołądka, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. W celu zmniejszenia wchłaniania można podać węgiel aktywny. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego mało prawdopodobne jest korzystne działanie wymuszonej diurezy, hemoperfuzji i transfuzji wymiennej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX21

Mechanizm działania
Duloksetyna jest inhibitorem wychwytu zwrotnego serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy i nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych ani adrenergicznych. U zwierząt duloksetyna zwiększa w sposób zależny od dawki zewnątrzkomórkowe stężenie serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu.

Działania farmakodynamiczne
Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach nieklinicznych 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
Działanie duloksetyny oceniano w badaniu klinicznym z udziałem 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 randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślepą próbą. W badaniach podawano ustaloną dawkę dorosłym pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego. Łącznie, skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z podwójnie ślepą próbą u pacjentów ambulatoryjnych z dużym zaburzeniem depresyjnym, otrzymujących stałą dawkę.

Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo, mierzoną poprawą całkowitej liczby punktów w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) (obejmującą zarówno emocjonalne, jak i somatyczne objawy depresji). Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była istotnie statystycznie większa u pacjentów

przyjmujących duloksetynę niż w grupie placebo. Jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów uczestniczących w 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 duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę ostrych epizodów w warunkach badania otwartego, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej przez kolejne 6 miesięcy duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę nad placebo (p=0,004) w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego - zapobiegania nawrotom depresji, mierzonego czasem, jaki upłynął do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego badania z podwójnie ślepą próbą wynosiła 17% dla duloksetyny i 29% dla placebo.

W trwającym 52 tygodnie, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą stwierdzono znacząco dłuższy niż w grupie placebo okres bezobjawowy (p<0,001) u otrzymujących duloksetynę pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym. U wszystkich pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę w ramach fazy otwartej badania (od 28 do 34 tygodni). Podczas 52-tygodniowej, kontrolowanej placebo fazy z podwójnie ślepą próbą objawy depresji (p<0,001) wystąpiły u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę i u 33,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Działanie duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) z depresją było specjalnie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 po podaniu duloksetyny w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę przez pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych. Jednak dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg/dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zaleca się ostrożność podczas leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

Zaburzenie lękowe uogólnione
Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo w pięciu z pięciu przeprowadzonych badań klinicznych u dorosłych pacjentów z zaburzeniem lękowym uogólnionym. Cztery z tych badań były randomizowane, kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą i dotyczące leczenia, a jedno dotyczyło zapobiegania nawrotom.

Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo, mierzoną poprawą całkowitej liczby punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona (HAM-A) i liczbą punktów w skali ogólnej sprawności życiowej Sheehan Disability Scale (SDS). Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była większa w grupie otrzymującej duloksetynę niż w grupie 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 przydzieleni losowo do grupy otrzymującej przez kolejne 6 miesięcy duloksetynę lub do grupy otrzymującej placebo. Dla grupy pacjentów, którym podawano duloksetyny 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 nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacji prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 14% w grupie otrzymującej duloksetynę i 42% w grupie placebo.

Oceniano skuteczność duloksetyny w dawce od 30 do 120 mg (zmienna dawka) raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z uogólnionym zaburzeniem lękowym. W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę mierzoną całkowitą liczbą punktów w skali HAM-A u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z grupą placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawkach od 30 do 120 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku z uogólnionym zaburzeniem lękowym były podobne do 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, kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, z zastosowaniem stałych dawek produktów leczniczych. W badaniach wzięli udział dorośli pacjenci (22 do 88 lat) z bólem w neuropatii cukrzycowej występującym 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, mierzony w 11-punktowej skali Likerta i zapisywany codziennie przez uczestników w dzienniku pacjenta.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę w porównaniu z placebo. U niektórych pacjentów działanie to było widoczne już w pierwszym tygodniu leczenia. Różnice w średniej poprawie między dwiema grupami otrzymującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65% pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów otrzymujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły, odpowiednio, 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50%) 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%, uzyskanie takiego działania w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długotrwałym, niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano z wykorzystaniem 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, równoległe badania kliniczne z podwójnie ślepą próbą, z udziałem 800 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.2). Na oba badania składała się 10-tygodniowa faza ostra z grupą kontrolną otrzymującą placebo i lek porównawczy (fluoksetyna), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną kontrolą. Zmiany od 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 zmian dla placebo. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (głównie z powodu nudności) notowano częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę niż u pacjentów leczonych fluoksetyną. 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 zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzenia na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzenia na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto u jednego pacjenta, przeniesionego z grupy placebo do grupy otrzymującej duloksetynę odnotowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny.

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane placebo badanie z podwójnie ślepą próbą, w którym uczestniczyło 272 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniem lękowym uogólnionym. Badanie obejmowało 10-tygodniową, kontrolowaną placebo fazę ostrą, po której następował 18-tygodniowy okres przedłużenia leczenia. W badaniu zastosowano zmienne dawki, aby umożliwić powolne zwiększanie dawki od 30 mg raz na dobę do większych dawek (maksymalnie 120 mg raz na dobę). Wykazano, że po 10 tygodniach leczenia duloksetyną uzyskano istotnie statystycznie 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*)* niż po zastosowaniu placebo (średnia różnica między duloksetyną i placebo wynosiła 2,7 punktu [95% CI 1,3-4,0]). 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 czasie 10-tygodniowej ostrej fazy leczenia. U dwóch pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo do grupy przyjmującej duloksetynę po zakończeniu ostrej fazy, obserwowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny w fazie przedłużenia leczenia. Nie przedstawiono 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 duloksetyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Patrz „Stosowanie u dzieci i młodzieży” w punkcie 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Duloksetyna jest podawana w postaci pojedynczego enancjomeru. Podlega znacznemu metabolizmowi przez enzymy utleniające (CYP1A2 i polimorficzny CYP2D6), a następnie sprzęganiu. Farmakokinetyka duloksetyny wskazuje na dużą zmienność osobniczą (ogólnie 50-60%), częściowo ze względu na płeć, wiek, palenie tytoniu i szybkość metabolizmu z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Wchłanianie
Duloksetyna dobrze się wchłania po podaniu doustnym, osiągając C_{max} w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od 32% do 80% (średnio 50%). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin i nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

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

Metabolizm
Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Cytochrom P450-2D6 i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-hydroksy-6-metoksyduloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne we krwi są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzano szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów wolno metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe.

Wydalanie
Okres półtrwania duloksetyny w fazie eliminacji 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 zalecenia stosowania mniejszych dawek u kobiet.

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

Zaburzenia czynności nerek
U poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wartość C_{max} i AUC duloksetyny były dwukrotnie większe niż u osób zdrowych. Liczba danych dotyczących farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczona.

Zaburzenia czynności wątroby
Umiarkowana choroba wątroby (stopień B wg Childa-Pugha) miała wpływ na farmakokinetykę duloksetyny. W porównaniu z osobami zdrowymi, pozorny klirens osoczowy duloksetyny u pacjentów z umiarkowaną chorobą wątroby był o 79% mniejszy, pozorny końcowy okres półtrwania był 2,3-krotnie dłuższy, a wartość AUC była 3,7-krotnie większa. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny ani jej metabolitów u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami wątroby.

Kobiety karmiące piersią
Dystrybucję duloksetyny w organizmie badano u 6 kobiet karmiących piersią, będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Duloksetynę wykryto w mleku kobiecym, a jej stężenie w stanie stacjonarnym stanowiło około jednej czwartej stężenia leku w osoczu. Ilość duloksetyny w mleku kobiecym po podawaniu dawki 40 mg dwa razy na dobę wynosi około 7 µg/dobę. Laktacja nie wpływa na farmakokinetykę duloksetyny.

Dzieci i młodzież
Farmakokinetyka duloksetyny u dzieci w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi po doustnym podaniu dawki od 20 do 120 mg raz na dobę 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 w większości przypadków znajdowały się w zakresie wartości stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów ani działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów obserwowano w wątrobie wielojądrzaste komórki bez innych zmian histopatologicznych. Nie jest znany mechanizm ani znaczenie kliniczne tych zmian. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość gruczolaków i raków wątroby była zwiększona tylko gdy stosowano duże dawki (144 mg/kg mc. na dobę), lecz uznano 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 mc./dobę) przed i podczas kojarzenia się oraz wczesnej ciąży odnotowano zmniejszenie spożycia pokarmu i masy ciała, zaburzenia cyklu rujowego, zmniejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa, a także opóźnienie wzrostu potomstwa po układowej ekspozycji odpowiadającej maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików obserwowano większą częstość wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego po układowej ekspozycji mniejszej niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli, nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. W badaniach na szczurach dotyczących toksyczności w okresie przed- i pourodzeniowym, duloksetyna miała niepożądany wpływ na zachowanie potomstwa po układowej ekspozycji mniejszej niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K 30
Talk
Magnezu stearynian
Sodu stearylofumaran
Otoczka oddzielająca
Tytanu dwutlenek (E171)
Laktoza jednowodna
Hypromeloza 15 cP

Makrogol 4000
Hypromeloza 3 cP
Hypromeloza 50 cP
Otoczka dojelitowa
Hypromelozy octanobursztynian

Osłonka kapsułki
Kapsułki 30 mg
Korpus
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Wieczko

Błękit brylantowy FCF (E133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelatyna

Kapsułki 60 mg
Korpus
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)
Błękit brylantowy FCF (E133)
Żółcień chinolinowa (E104)
Żółcień pomarańczowa (E110)
Wieczko
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz do nadruku
Szelak
Indygotyna (E132)
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu:
Butelki: 30 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki dojelitowe, twarde są pakowane w blistry z folii PVC/PE/PCTFE/Aluminium lub blistry z folii PA/Aluminium/PVC/Aluminium lub butelki z HDPE z zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:
Blister: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 84, 98 kapsułek dojelitowych, twardych
Butelka: 30 kapsułek dojelitowych, twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Duloxetine Sandoz, 30 mg, Pozwolenie nr 23029
Duloxetine Sandoz, 60 mg, Pozwolenie nr 23030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.02.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.07.2026 r.