

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duloxetine +pharma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Duloxetine +pharma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Duloxetine +pharma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Każda kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera od 52,38 do 70,92 mg sacharozy.

*Duloxetine +pharma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera od 104,74 do 141,83 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

*Duloxetine +pharma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 3, składająca się z nieprzezroczystego białego korpusu z żółtym nadrukiem „30 mg” oraz nieprzezroczystego, niebieskiego wieczka z żółtym nadrukiem „DLX”.

*Duloxetine +pharma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Kapsułka żelatynowa twarda w rozmiarze 1, składająca się z nieprzezroczystego zielonego korpusu z białym nadrukiem „60 mg” oraz nieprzezroczystego, niebieskiego wieczka z białym nadrukiem „DLX”.

### 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 +pharma 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 wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo

stosowania większych dawek niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli 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 wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W razie braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów.

U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej wynoszącej 60 mg raz na dobę (patrz także 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 podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Steżenie 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 kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią kliniczną mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników.

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

#### *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 ani skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej lub uogólnionych zaburzeń lękowych. Brak dostępnych danych.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Nie zaleca się dostosowywania dawkowania u osób w podeszłym wieku jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując duloksetynę u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami

depresyjnymi lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi, w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wolno stosować duloksetyny u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min).

Nie wolno stosować duloksetyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min; patrz punkt 4.3).

### **Przerwanie leczenia**

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku kończenia leczenia duloksetyną należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego przez okres przynajmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów z odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie tolerowane przez 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
- jednoczesne stosowanie duloksetyny z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5)
- choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2)
- stosowanie produktu leczniczego Duloxetine +pharma 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)
- rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Duloxetine +pharma u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko wystąpienia 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 (mydriaza)*

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny, dlatego należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Duloxetine +pharma pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

#### *Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca*

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny 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 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 serotonergicznych, zespół serotoninowy lub złośliwy zespół neuroleptyczny, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznych [w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (ang. *Serotonin/Noradrenaline Reuptake Inhibitors*, SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, buprenorfiny lub tryptanów], leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną (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 jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotonergicznych i (lub) neuroleptycznymi, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

#### *Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)*

Działania niepożądane mogą występować częściej podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

#### *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. Ogólnie, doświadczenia kliniczne pokazują, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest duloksetyna, 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. Metaanaliza 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 w niedługim czasie po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie 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) zanotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub w niedługim czasie po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania każdego przypadku wystąpienia u nich niepokojących myśli czy 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. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosujących 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 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*

Zgłaszano występowanie objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak: wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (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, włączając przypadki zmniejszenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko

hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

#### Przerwanie leczenia

Po zaprzestaniu leczenia często występują objawy z odstawienia, 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 z odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu leczniczego, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne do umiarkowanych, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak 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 (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny przez okres nie krótszy niż 2 tygodnie, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### *Osoby 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).

#### *Aktyzja i (lub) niepokój psychoruchowy*

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów 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 i (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 przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

#### *Zaburzenia czynności seksualnych*

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz 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 SSRI i (lub) SNRI.

### *Sacharoza*

Duloxetine +pharma, kapsułki dojelitowe, twarde zawierają sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### *Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO)*

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), ani w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni między odstawieniem produktu leczniczego a rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania duloksetyny i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nioselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych duloksetyną (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, zmniejszyła pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększyła pole pod krzywą  $AUC_{0-t}$  sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać duloksetyny 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 niniejszej sekcji, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny 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 serotoninerгіczne*

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

### Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze

#### *Leki metabolizowane przez CYP1A2*

Jednoczesne stosowanie duloksetyny (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływało istotnie na farmakokinetykę teofiliny - substratu enzymu CYP1A2.

#### *Leki 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, dlatego nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania duloksetyny z lekami 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 indukuje katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

#### *Przeciwwzkrzepowe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze*

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwwzkrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. *International Normalized Ratio*) podczas jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, w ramach klinicznego badania farmakologicznego, nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, ani w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

##### *Leki zubożniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>*

Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zubożniającymi zawierającymi glin i 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**

##### Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży. 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 USA 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 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 USA.

Dane z obserwacji w USA 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. *Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn*, PPHN). Chociaż nie badano związku PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę mechanizm jej działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny). Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy z odstawienia. Należą do nich hipotonia, drżenie, drżączka, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechow e i drgawki. Większość przypadków obserwowano zaraz po urodzeniu lub w ciągu kilku dni po urodzeniu. Duloksetynę można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajdą w ciążę, bądź zamierzają zajść w 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 dobow a 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 duloksetyny w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone 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 wtedy, gdy stosowano dawki, które powodowały toksyczność u matek.

### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8. Działania niepożądane**

#### *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 działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowały krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowały w miarę kontynuowania leczenia.

#### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

W Tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.

Częstość występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

*Tabela 1: Działania niepożądane*

Klasa układów narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia	niezbyt często	zapalenie krtani

<i>pasożytnicze</i>		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	rzadko	reakcja anafilaktyczna, zespół nadwrażliwości
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	rzadko	niedoczynność tarczycy
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	często	zmniejszenie łaknienia
	niezbyt często	hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę)
	rzadko	odwodnienie, hiponatremia, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) <sup>6</sup>
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	często	bezsenna, pobudzenie, zmniejszenie libido, lęk, zaburzenia orgazmu, nietypowe sny
	niezbyt często	samobójcze myśli <sup>5,7</sup> , zaburzenia snu, bruksizm, dezorientacja, apatia
	rzadko	samobójcze zachowania <sup>5,7</sup> , stan pobudzenia maniakalnego, omamy, agresja i gniew <sup>4</sup>
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	bardzo często	ból głowy, senność
	często	zawroty głowy, letarg, drżenie, parestezja
	niezbyt często	drgawki kloniczne mięśni, akatyzyja <sup>7</sup> , nerwowość, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, dyskineza, zespół niespokojnych nóg, pogorszenie jakości snu
	rzadko	zespół serotoninowy <sup>6</sup> , drgawki <sup>1</sup> , niepokój psychoruchowy <sup>6</sup> , objawy pozapiramidowe <sup>6</sup>
<i>Zaburzenia oka</i>	często	niewyraźne widzenie
	niezbyt często	rozszerzenie źrenicy, zaburzenia widzenia
	rzadko	jaskra
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	często	szumy w uszach <sup>1</sup>
	niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, ból ucha
<i>Zaburzenia serca</i>	często	kołatanie serca
	niezbyt często	tachykardia, arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków
	nieznana	kardiomiopatia stresowa (zespół Takotsubo)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	często	zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>3</sup> , nagłe zaczerwienienie twarzy
	niezbyt często	omdlenia <sup>2</sup> , nadciśnienie tętnicze <sup>3,7</sup> , niedociśnienie ortostatyczne <sup>2</sup> , uczucie zimna w kończynach
	rzadko	przełom nadciśnieniowy <sup>3,6</sup>
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	często	ziewanie
	niezbyt często	uczucie ucisku w gardle, krwawienie z nosa
	rzadko	śródmiąższowa choroba płuc <sup>9</sup> , eozynofilowe zapalenie płuc <sup>6</sup>
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	bardzo często	nudności, suchość w jamie ustnej
	często	zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia
	niezbyt często	krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , zapalenie żołądka i jelit, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania
	rzadko	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obecność świeżej krwi w kale, nieprzyjemny oddech, mikroskopowe zapalenie jelita grubego <sup>10</sup>
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	niezbyt często	zapalenie wątroby <sup>3</sup> , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (ALT, AST, fosfataza alkaliczna), ostre uszkodzenia wątroby

	rzadko	niewydolność wątroby <sup>6</sup> , żółtaczką <sup>6</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	często	zwiększona potliwość, wysypka
	niezbyt często	nocne pocenie, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, zimne poty, wrażliwość na światło, zwiększona tendencja do powstawania siniaków
	rzadko	zespół Stevensa-Johnsona <sup>6</sup> , obrzęk naczynioruchowy <sup>6</sup>
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	często	ból mięśniowo –szkieletowy, kurcze mięśni
	niezbyt często	szttywność mięśni, drżenie mięśni
	rzadko	szczękocisk
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	często	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz
	niezbyt często	zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz, oddawanie moczu w nocy, nadmierne wydzielanie moczu, zmniejszenie diurezy
	rzadko	nieprawidłowy zapach moczu
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	często	zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, opóźniona ejakulacja
	niezbyt często	krwotok w obrębie dróg rodnych, zaburzenia menstruacyjne, zaburzenia seksualne, ból jąder
	rzadko	objawy menopauzy, mlekotok, hiperprolaktynemia, krwotok poporodowy <sup>6</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	często	upadki <sup>8</sup> , zmęczenie
	niezbyt często	ból w klatce piersiowej <sup>7</sup> , zmienione samopoczucie, uczucie zimna, pragnienie, dreszcze, złe samopoczucie, uczucie gorąca, zaburzenia chodu
<i>Badania diagnostyczne</i>	często	zmniejszenie masy ciała
	niezbyt często	zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi
	rzadko	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi

<sup>1</sup> Drgawki i szумы w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia.

<sup>2</sup> Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.

<sup>3</sup> Patrz punkt 4.4.

<sup>4</sup> Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia.

<sup>5</sup> Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub w niedługim czasie po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

<sup>6</sup> Częstość występowania działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

<sup>7</sup> Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

<sup>8</sup> Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).

<sup>9</sup> Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo

<sup>10</sup> Częstość występowania szacowana na podstawie wszystkich badań klinicznych.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często wywołuje objawy odstawienia.

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 sennie), zmęczenie, senność, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość oraz zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

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 stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W 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 HbA<sub>1c</sub> był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA<sub>1c</sub> 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 lub 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 do zwiększenia 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 stwierdzano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej podstawowej masy ciała, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych 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).

#### 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 również zgłaszać 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 zgonów, 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 można 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 lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywnego 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 ani adrenergicznych. Duloksetyna w stopniu zależnym od dawki powoduje 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 wzmagananiu 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 osób przyjmujących duloksetynę niż w grupie 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 pierwszorzędnego 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 ślełą 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 ślełą 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 ( $\geq 65$  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 podczas leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo w pięciu z pięciu badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Cztery z tych badań to badania randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślełą 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 podawania 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 pacjentów (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 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 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 u 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, uzyskanie 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 w dawce 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu 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 grupy kontrolnej otrzymującej placebo i lek porównawczy (fluoksetynę), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną kontrolą. 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 działań niepożądanych występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie leczonej 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 trwające 10 tygodni leczenie ostrej fazy, z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, po której następował okres 18 tygodni przedłużenia leczenia. W badaniu stosowano zmienne dawki, aby umożliwić powolne zwiększanie 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 leczenia ostrej fazy. 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 względem 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. *Juvenile Primary Fibromyalgia Syndrome*, JPFS), 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 zaślepienie, 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 zmniejszeniu nasilenia bólu, mierzonego z wykorzystaniem odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. *Brief Pain Inventory*, BPI), który był głównym kryterium oceny: średnia zmiana najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares*, LS) w stosunku do wartości początkowej średniej oceny nasilenia bólu w BPI w 13 tygodniu wyniosła -0,97 w grupie otrzymującej 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 z zastosowaniem duloksetyny 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. Całkowita 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 glikoproteina. 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-metoksyduloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegach są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzono 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 populacje*

##### *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 ( $\geq 65$  lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadnić dostosowanie dawki. Ogólnie zalecane jest zachowanie ostrożności podczas 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 ani 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 kobiecym, a stężenie w stanie stacjonarnym stanowiło około jedną czwartą stężenia leku w osoczu. Ilość duloksetyny w mleku wynosi około 7  $\mu\text{g}/\text{dobę}$  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 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 wielojądrowe 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, zmniejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa oraz 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, gdy układowe narażenie było mniejsze 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**

Sacharoza, ziarenka (zawiera skrobię kukurydzianą)

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer 1:1, dyspersja 30% (Eudragit L30D55)

Hypromeloza

Sacharoza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Talk

Trietylu cytrynian

Plasacryl T20 (glicerylu stearynian, trietylu cytrynian, polisorbata 80, woda)

### **Oslonka kapsulki**

*Duloxetine +pharma, 30 mg*

#### **Korpus**

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Woda

#### **Wieczko**

Indygotyna (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Woda

Żelatyna

### **Tusz zielony**

Szelak

Glikol propylenowy

Potasu wodorotlenek

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

*Duloxetine +pharma, 60 mg*

#### **Korpus**

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

Indygotyna (E 132)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Woda

#### **Wieczko**

Indygotyna (E 132)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Woda

Żelatyna

### **Tusz biały**

Szelak

Glikol propylenowy

Powidon

Tytanu dwutlenek (E 171)

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PCTFE/Aluminium w tekturowym pudełku.

*Duloxetine +pharma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 98 i 100 kapsułek.

*Duloxetine +pharma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde*

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84, 98 i 100 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

+pharma arzneimittel gmbh  
Hafnerstraße 211  
8054 Graz  
Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

*Duloxetine +pharma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde:* pozwolenie nr 23443

*Duloxetine +pharma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde:* pozwolenie nr 23444

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 września 2016

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 grudnia 2020

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02.08.2024