

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duloxgamma, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Duloxgamma, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Duloxgamma, 30 mg
Każda kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera maksymalnie 52,0 mg sacharozy.

Duloxgamma, 60 mg
Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera maksymalnie 104,2 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe, twarde.

30 mg: Twarde żelatynowe kapsułki o rozmiarze 3 z ciemnoniebieskim wieczkiem i białym korpusem.
60 mg: Twarde żelatynowe kapsułki o rozmiarze 1 z ciemnoniebieskim wieczkiem i jasnozielonym korpusem.

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 Duloxgamma wskazany jest w leczeniu dorosłych.
Dodatkowe informacje patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Duże zaburzenia depresyjne

Dawka początkowa i zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłków lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych sugerujących, że u pacjentów nie odpowiadających na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.

Odpowiedź na leczenie uzyskuje się zazwyczaj po 2 do 4 tygodniach leczenia.

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy, w celu zapobiegania nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, 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 lub niezależnie od posiłków. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, która jest zazwyczaj stosowaną dawką podtrzymującą u większości pacjentów.

U pacjentów z jednocześnie występującym dużym zaburzeniem depresyjnym zaleca się stosowania dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz również zalecenia 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. Zwiększanie dawki powinno być zależne od odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu przez pacjenta.

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie, 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 na dobę i mogą być przyjmowane podczas lub niezależnie od posiłków. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania dawek większych niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz punkt 5.2). Dlatego u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.

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

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

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego odstawienia produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym Duloxgamma, należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu przez okres co najmniej jednego do dwóch tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia, wystąpią objawy nietolerowane przez pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej podawanej dawki. Następnie lekarz może zalecić ponowne zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u osób starszych jedynie ze względu na wiek. Jednak, tak jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując ten produkt leczniczy u osób starszych, szczególnie stosując dawkę 120 mg duloksetyny na dobę u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi, ponieważ dla tej dawki istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować produktu leczniczego Duloxgamma u pacjentów z chorobą wątroby, powodującą zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

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 nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować duloksetyny razem z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ to skojarzenie 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 duloksetyną u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Epizody manii i napady padaczkowe

Duloksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie epizodami manii lub rozpoznaniem choroby dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Rozszerzenie źrenic

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

Ciśnienie krwi i częstość akcji serca

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie. Może to być spowodowane noradrenergicznym działaniem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, szczególnie u pacjentów z istniejącym już nadciśnieniem. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca, należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów, których stan może pogorszyć się w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy również zachować ostrożność, gdy duloksetyna stosowana jest razem z produktami leczniczymi, 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).

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

Tak jak w przypadku innych leków serotonergicznych, zespół serotoninowy, 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 (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoamino oksydazy (MAO), leków przeciwpysychotycznych 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).

Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotonergicznych, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.

Ziele dziurawca zwyczajnego

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

Samobójstwo

Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione: Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu. Ogólnie, z doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisany jest produkt leczniczy Duloxgamma, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą występować jednocześnie 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 wkrótce 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 wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć.

Krwotok

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

Hiponatremia

Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość przypadków hiponatremii wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub z 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 pacjentów przyjmujących leki moczopędne.

Przerwanie leczenia

Objawy odstawiennne po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych duloksetyną i u 23% pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy 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 w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań 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, 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 tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

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

Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Zaburzenia czynności seksualnych

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

Produkt leczniczy Duloxgamma, kapsułki dojelitowe twarde, zawiera 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.

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO), lub w okresie co najmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć co najmniej 5 dni od odstawienia produktu Duloxgamma przed 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). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym 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, zmniejszała pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększała 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 niniejszym punkcie, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania 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 przeciwpyschotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninerdyczne: W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninerdyczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków serotoninerdycznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipraminy i amitryptyliny, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) 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-hydroksylogowego. 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 pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji in vivo.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H₂: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy, 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 farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

Stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność u mężczyzn, natomiast u kobiet skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.

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) na duloksetynę był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

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

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

Produkt leczniczy Duloxgamma można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia znajdą w ciąży bądź zamierzają zająć w ciąży.

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 dobową w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Duloxgamma w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Objawy niepożądane

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$).

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
<i>Zakażenie i zarażenie pasożytnicze</i>				
		Zapalenie krtani		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
			Reakcje anafilaktyczne Zespół nadwrażliwości	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>				
			Nadczynność tarczycy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów z cukrzycą)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIDAH) ⁶	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
	Bezsenna noc Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu	Myśli samobójcze ^{5,7} Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Zachowania samobójcze ^{5,7} Stan pobudzenia maniakałnego Omamy Agresja i gniew ⁴	

	Niezwykłe sny			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Akatyzja ⁷ Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ¹ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶	
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
	Szumy uszne ¹	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków		
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>				
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia ² Nadciśnienie tętnicze ^{3,7} Niedociśnienie ortostatyczne ² Uczucie zimna w kończynach	Przełom nadciśnieniowy ^{3,6}	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa	Śródmiąższowa choroba płuc ⁹ Eozynofilowe zapalenie płuc ¹⁰	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie żołądka	Zapalenie jamy ustnej Obecność krwi w kale Nieprzyjemny oddech	

		Zaburzenia połykania		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
		Zapalenie wątroby ³ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby ⁶ Żółtaczka ⁶	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Wrażliwość na światło Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ⁶ Obrzęk naczynioruchowy ⁶	Zapalenie naczyń skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
	Ból mięśniowo-szkieletowy Skurcze mięśni	Sztywność mięśni Drganie mięśni	Szczękościsk	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Nocne oddawanie moczu Wielomocz Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok z dróg rodnych Zaburzenia miesiączkowania Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekoktok Hiperprolaktynemia	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Upadki ⁸ Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ⁷ Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Zmęczenie Uczucie gorąca		

		Zaburzenia chodu		
<i>Badania diagnostyczne</i>				
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	

¹Drgawki i szумы w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia.

²Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia.

³Patrz punkt 4.4.

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

⁵Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4).

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

⁷Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

⁸Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

⁹ Szacowana częstość występowania w oparciu o badania kliniczne kontrolowane placebo.

¹⁰ Częstość występowania działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

c. Opis wybranych działań niepożądanych

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

Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się 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_{1c} był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA_{1c} w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie lezonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie lezonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów.

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

d. Dzieci i młodzież

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy należy rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu 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: Leki psychoanaleptyczne; inne leki przeciwdepresyjne

kod ATC: N06AX21

Mechanizm działania

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie 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 wzmacnianiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo ($p=0,004$) pod względem 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 ślepą próbą, u pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym otrzymujących duloksetynę obserwowano znaczące wydłużenie okresu bezobjawowego ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy placebo. U wszystkich pacjentów biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni) uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę. W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą objawy depresji ($p<0,001$) wystąpiły u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę i u 33,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z depresją były szczególnie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w

zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

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

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

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 6-miesięczne leczenie w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny, zostali przyporządkowani do grupy otrzymującej duloksetynę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce od 60 mg do 120 mg raz na dobę, wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo ($p < 0,001$) pod względem zapobiegania nawrotom, czego miarą był czas do wystąpienia nawrotu. Częstość występowania nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 14% w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i 42% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

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

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej: Skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo i stałych dawek produktów leczniczych. Badania objęły dorosłych pacjentów (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból w neuropatii cukrzycowej występował od co najmniej 6 miesięcy. Z tych 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 zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U niektórych pacjentów działanie to ujawniało się już w pierwszym tygodniu leczenia. Różnice stopnia złagodzenia bólu między dwiema grupami stosującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65% pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły odpowiednio 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o 50% lub więcej) analizowano w zestawieniu ze zgłoszeniami pacjentów o senności odczuwanej w okresie leczenia. Wśród pacjentów, którzy nie odczuwali

senności, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 47% przyjmujących duloksetynę i 27% otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 60% przyjmujących duloksetynę i 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, osiągnięcie takiego efektu w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długoterminowym, niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania duloksetyny 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego 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 (fluoksetyna), 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 zdarzeń niepożądanych występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę w porównaniu z grupą leczoną fluoksetyną, głównie z powodu nudności. Podczas 10-tygodniowego okresu leczenia zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (duloksetyna 0/333 [0%], fluoksetyna 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). W ciągu całego 36-tygodniowego okresu badania u 6 z 333 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej duloksetynę oraz u 3 z 225 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej fluoksetynę wystąpiły zachowania samobójcze (częstość występowania zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzeń na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzeń na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto, jeden z pacjentów, który został przeniesiony z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę wykazywał zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a C_{max} występuje w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. 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 glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie duloksetyny z białkami.

Metabolizm

Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, zaś jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Zarówno cytochrom P450-2D6, jak i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-hydroksy, 6-metoksy duloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegu są farmakologicznie nieaktywne. Nie 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 (≥ 65 lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadnić dostosowanie dawki. Ogólnie zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku leczenia osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

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

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka duloksetyny po doustnym podaniu dawki od 20 do 120 mg raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi została określona z wykorzystaniem analiz modelowania populacyjnego na podstawie danych z 3 badań. Przewidziane na podstawie wzorca stężenia duloksetyny w osoczu w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży w większości przypadków znajdowały się w zakresie wartości stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów oraz działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów, obserwowano w wątrobie 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 wątrobowokomórkowych 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, i opóźnienie wzrostu potomstwa, w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badania embriotoksyczności u królików obserwowano większą częstość występowania wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Podczas badań toksyczności w okresie przed- i poporodowym u szczura, duloksetyna wywoływała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Hypromeloza

Hypromelozy octanobursztynian

Sacharoza

Sacharoza, ziarenka

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Trietylu cytrynian

Oslonka kapsułki - wieczko

30 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)
Indygotyna (E 132)

60 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Oślonka kapsułki - korpus

30 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

60 mg:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Indygotyna (E 132)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

24 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PCTFE/Aluminium lub PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Opakowania po 28, 30, 98 lub 100 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG

Calwer Str. 7

71034 Böblingen

Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Duloxgamma, 30 mg: 23011

Duloxgamma, 60 mg: 23012

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

25.02.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.2019