

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Strodros, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Strodros, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 20 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 28,17 – 31,05 mg sacharozy.

Każda kapsułka zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 56,34 – 62,09 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Strodros, 20 mg:

Nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe o długości ok. 14,3 mm z jasnoniebieskim, nieprzezroczystym korpusem i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem, zawierające kuliste granulki w kolorze od prawie białego do jasnobrązowożółtego.

Strodros, 40 mg:

Nieprzezroczyste, twarde kapsułki żelatynowe o długości ok. 18 mm z pomarańczowym, nieprzezroczystym korpusem i jasnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem, zawierające kuliste granulki w kolorze od prawie białego do jasnobrązowożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Strodros przeznaczony jest do leczenia kobiet z umiarkowanym lub ciężkim wysiłkowym nietrzymaniem moczu (WNM).

Produkt leczniczy Strodros jest wskazany do stosowania u dorosłych.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Strodros wynosi 40 mg dwa razy na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków. Po 2-4 tygodniach leczenia pacjentki należy ponownie zbadać, aby ocenić skuteczność i tolerancję produktu leczniczego. U niektórych pacjentek korzystne może się okazać rozpoczęcie leczenia od dawki 20 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie, a dopiero potem zwiększenie dawki do dawki zalecanej 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki może zmniejszać ryzyko nudności i zawrotów głowy, lecz go nie eliminuje.

Dane dotyczące skuteczności produktu leczniczego Stodros w dawce 20 mg dwa razy na dobę są jednak ograniczone.

W kontrolowanych placebo badaniach skuteczność produktu leczniczego Stodros nie była badana w okresie dłuższym niż 3 miesiące. Należy regularnie ponawiać kontrolę korzyści wynikających z leczenia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Stodros oraz programu ćwiczeń mięśni dna miednicy (ang. Pelvic Floor Muscle Training - PFMT) może być bardziej skuteczne niż którakolwiek z tych terapii stosowana osobno. Zalecane jest rozważenie jednoczesnego stosowania ćwiczeń mięśni dna miednicy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie wolno stosować produktu leczniczego Stodros u kobiet z chorobami wątroby powodującymi niewydolność wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu w tej grupie wiekowej. Nie ma dostępnych danych.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u osób w podeszłym wieku.

Przerwanie leczenia

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

Duloksetyny nie należy stosować jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Duloksetyny nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina, cyprofloksacyna i enoksacyna, ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych 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 ze względu na 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 ostrożnie u pacjentek z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych leków serotonergicznymi, zespół serotoninowy, który jest stanem zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznymi (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 monoaminooksydazy (IMAO), leków przeciwpyschotycznych 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 serotonergicznymi, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w okresie zwiększania dawki.

Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)

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

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Należy zachować ostrożność zalecając duloksetynę pacjentkom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub zagrożonym ostrą jaskrą z wąskim kątem przesączania.

Ciężnienie tętnicze krwi i częstość akcji serca

U niektórych pacjentek 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 pacjentek, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentek 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 zaburzać jej metabolizm (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 pacjentek z ciężkim zaburzeniem czynności nerek poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjentki z ciężkim

zaburzeniem czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek podano w punkcie 4.2.

Krwotok

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

Przerwanie leczenia

Objawy odstawienia 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 44% pacjentów leczonych duloksetyną i u 24% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów 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 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 przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny przez okres nie krótszy niż 2 tygodnie, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

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 tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u pacjentów 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.

Depresja, myśli i zachowania samobójcze

Produkt leczniczy Strodros nie jest wskazany w leczeniu depresji, ale jego substancja czynna (duloksetyna) występuje także w lekach przeciwdepresyjnych. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, prób samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy. 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 w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania każdego przypadku wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć lub objawów depresji. Jeżeli w trakcie stosowania duloksetyny, u pacjentki wystąpi pobudzenie lub objawy depresji, należy zwrócić się po poradę lekarza specjalisty, ponieważ depresja jest poważnym stanem chorobowym. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu stosowania leków przeciwdepresyjnych, zalecane jest stopniowe odstawienie duloksetyny (patrz punkt 4.2).

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), 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 sprawdzać, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

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

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

Akatyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju, subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający, oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania 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.

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

Strodroz, 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 produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory monoaminooksydazy (MAO)

Ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), lub

w okresie przynajmniej 14 dni po odstawieniu IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia duloksetyny przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Strodros i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem leczniczym Strodros (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 jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Zaleca się ostrożność w wypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, np. z alkoholem i lekami uspokajającymi (benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninerгіczne

W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentek stosujących jednocześnie selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki serotoninerгіczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków serotoninerгіcznych, takich jak SSRI, SNRI, 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 znacząco 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 stosowanie duloksetyny (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa całkowite pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania duloksetyny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski wskaźnik terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie indukuje katalitycznego działania CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Przeciwwkrzepowe i przeciwplytkowe produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność w razie jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwwkrzepowych 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 zubożniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H₂

Jednoczesne podawanie duloksetyny i leków zubożniających sok żołądkowy zawierających glin i magnez lub famotydyny nie wpływało w istotny sposób na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje zwiększające aktywność CYP1A2

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3). 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 noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż 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 serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Objawy odstawienia 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.

Dane z obserwacji wskazują na zwiększenie ryzyka (mniej niż 2-krotne) krwotoku poporodowego po ekspozycji na duloksetynę w ciągu miesiąca poprzedzającego poród.

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 zajmą w ciążę bądź zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które w okresie 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). Duloksetyna jest przeciwwskazana do stosowania podczas 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 mechanicznych czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, jeśli wystąpi sedacja lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentek leczonych duloksetyną podczas badań klinicznych dotyczących wysiłkowego nietrzymania moczu i innych zaburzeń dolnego odcinka dróg moczowych były nudności, suchość w jamie ustnej, zmęczenie i zaparcia. Analiza danych z czterech 12-tygodniowych badań klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu (958 pacjentek otrzymywało duloksetynę, 955 pacjentek otrzymywało placebo), wykazała, że działania niepożądane zwykle pojawiały się w pierwszym tygodniu leczenia. Większość najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i przemijała w ciągu 30 dni (np. nudności).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Działania niepożądane

Ocena częstości 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 działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>				
		Zapalenie krtani		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
		Zespół nadwrażliwości	Reakcja anafilaktyczna	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>				
		Niedoczynność tarczycy		
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
	Zmniejszenie łaknienia	Odwodnienie	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę) Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) ⁶	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
	Bezsennaść Pobudzenie	Bruksizm Dezorientacja	Zachowania samobójcze ^{5,6}	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia snu	Apatia Zaburzenia orgazmu Nietypowe sny	Myśli samobójcze ^{5,7} Mania ⁶ Omamy Agresja i gniew ^{4,6}	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
	Ból głowy Zawroty głowy Letarg Senność Drżenie Parestezja	Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ^{1,6} Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja ⁶ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶ Dyskineza Zespół niespokojnych nóg	
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia Suchość oka	Jaskra	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szумы w uszach ¹ Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>				
		Kołatanie serca Tachykardia	Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków ⁶	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
	Nadciśnienie tętnicze ^{3,7} Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia ² Wzrost ciśnienia tętniczego krwi ³	Przełom nadciśnieniowy ³ Niedociśnienie ortostatyczne ² Uczucie zimna w kończynach	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
		Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc ¹⁰ Eozynofilowe zapalenie płuc ⁶	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności Suchość w jamie ustnej Zaparcia	Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷	Obecność świeżej krwi w kale	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Wzdęcia Nieprzyjemny oddech	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁹	
<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 Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ⁶ Obrzęk naczynioruchowy ⁶ Nadwrażliwość na światło	Zapalenie naczyń skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
		Ból mięśniowo-szkieletowy Szttywność mięśni Kurcze mięśni Szczękościsk	Drganie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Uczucie parcia na pęcherz Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Oddawanie moczu w nocy Częstomocz	Zatrzymanie moczu ⁶ Wielomocz Zmniejszenie diurezy	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		Nieprawidłowy zapach moczu		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
		Krwotok w obrębie dróg rodnych Objawy menopauzy	Zaburzenia menstruacyjne Mlekoktok Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy ⁶	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Zmęczenie	Oslabienie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej ⁷ Upadki ⁸ Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Zmęczenie Uczucie gorąca	Zaburzenia chodu	
<i>Badania diagnostyczne</i>				
		Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie masy ciała Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie stężenia potasu we krwi	

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

² Niedociśnienie ortostacyjne oraz omdlenia zgłaszano szczególnie w początkowym okresie leczenia.

³ Patrz punkt 4.4.

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

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

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

⁷ Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

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

⁹ Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.

¹⁰ Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często wywołuje objawy odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje 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

oraz bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania leków z grupy SSRI oraz SNRI, objawy 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 nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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.

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra) duloksetyny stosowanej w leczeniu bólu związanego z neuropatią cukrzycową stwierdzono niewielki, lecz istotny statystycznie wzrost stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów stosujących duloksetynę. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie 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 nieznacznie zmniejszenie tych parametrów.

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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

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 można rozważyć wdrożenie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu leczniczego lub u pacjentów z objawami. Podanie węgla aktywnego może być pomocne w celu ograniczania wchłaniania. Duloksetyna posiada dużą objętość dystrybucji, dlatego jest mało prawdopodobne, by wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna były 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 wykazując istotnego powinowactwa do receptorów histaminergicznych, dopaminergicznych, cholinergicznych ani adrenergicznych.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach na zwierzętach wykazano, że zwiększenie stężenia 5-HT i NA w odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego prowadzi do zwiększenia napięcia cewki moczowej przez nasilenie stymulacji mięśnia poprzecznie prążkowanego cewki moczowej przez nerw sromowy, tylko podczas fazy gromadzenia moczu. Uważa się, że u kobiet analogiczny mechanizm powoduje silniejsze zamknięcie cewki moczowej podczas gromadzenia moczu w czasie wysiłku fizycznego, co mogłoby wyjaśniać skuteczność stosowania duloksetyny w leczeniu kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność duloksetyny w dawce 40 mg podawanej dwa razy na dobę w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu (WNM) analizowano w czterech kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby z randomizacją 1913 kobiet (w wieku 22-83 lat) z WNM. Do grupy przyjmującej duloksetynę zrandomizowano 958, a do grupy przyjmującej placebo - 955 pacjentek. Pierwotnymi parametrami w ocenie skuteczności były częstość epizodów nietrzymania moczu (ang. Incontinence Episode Frequency - IEF) określona na podstawie zapisów w dzienniczkach oraz wynik z kwestionariusza jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu (ang. Incontinence Quality of Life I-QOL).

Częstość epizodów nietrzymania moczu

We wszystkich czterech badaniach w grupie otrzymującej duloksetynę średnie zmniejszenie częstości epizodów nietrzymania moczu (IEF) wynosiło 50% lub więcej wobec 33% w grupie otrzymującej placebo. Różnice były obserwowane podczas wszystkich wizyt kontrolnych: po 4 tygodniach (duloksetyna 54% i placebo 22%), po 8 tygodniach (52% i 29%) i 12 tygodniach (52% i 33%).

W dodatkowym badaniu obejmującym tylko pacjentki z ciężkim wysiłkowym nietrzymaniem moczu, odpowiedź na leczenie osiągnęto w ciągu 2 tygodni.

W badaniach kontrolowanych placebo skuteczność duloksetyny nie była badana w okresie dłuższym niż 3 miesiące. U kobiet z łagodnym wysiłkowym nietrzymaniem moczu (określanych w czasie randomizowanych badań jako kobiety, u których występuje mniej niż 14 epizodów nietrzymania moczu w ciągu tygodnia) nie wykazano klinicznych korzyści ze stosowania duloksetyny w porównaniu z placebo. U tych kobiet, stosowanie duloksetyny może nie przynieść większych korzyści niż konwencjonalne postępowanie behawioralne .

Jakość życia

Wyniki z kwestionariusza jakości życia I-QOL uległy znacznej poprawie w grupie pacjentek otrzymujących duloksetynę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio poprawa wyniku o 9,2 w grupie otrzymującej duloksetynę i 5,9 w grupie placebo, $p < 0,001$). Stosując skalę całkowitej poprawy (PGI), istotnie większa liczba kobiet przyjmujących duloksetynę w porównaniu z kobietami przyjmującymi placebo, stwierdziła poprawę objawów wysiłkowego nietrzymania moczu (odpowiednio 64,6% i 50,1%, $p < 0,001$).

Duloksetyna a uprzednie leczenie operacyjne nietrzymania moczu

Istnieją ograniczone dane sugerujące, że u pacjentek, które wcześniej przeszły leczenie operacyjne nietrzymania moczu, korzyści kliniczne wynikające ze stosowania duloksetyny nie są zmniejszone.

Duloksetyna a ćwiczenia mięśni dna miednicy (ang. Pelvic Floor Muscle Training - PFMT)

W 12-tygodniowym randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem ślepej próby, duloksetyna powodował większe zmniejszenie częstości występowania epizodów nietrzymania moczu (IEF) niż zastosowanie samego placebo lub PFMT. Leczenie skojarzone (duloksetyna +

PFMT) powodowało większą poprawę zarówno pod względem użycia wkładek, jak i parametrów jakości życia zależnych od choroby niż stosowanie tylko duloksetyny lub tylko PFMT.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań duloksetyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu wysiłkowego nietrzymania moczu. 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 znaczną 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} osiągane jest w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od 32% do 80% (średnia 50%). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Nie ma to jednak znaczenia klinicznego.

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 z białkami.

Metabolizm

Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Zarówno CYP2D6, jak i CYP1A2 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 (średnia 36 l/h). Po podaniu doustnym pozorny klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 33 do 261 l/h (średnia 101 l/h).

Szczególne grupy pacjentów

Płeć

Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u mężczyzn i kobiet (u kobiet pozorny klirens osoczowy jest o 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 pacjentkom mniejszych dawek.

Wiek

Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i starszych (≥ 65 lat) (całkowite pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u starszych kobiet), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadniać dostosowanie dawki. Zgodnie z ogólnymi rekomendacjami, należy zachować ostrożność podczas leczenia osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentek 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 (klasa B w skali Childa-Pugha) 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 pacjentek z umiarkowaną niewydolnością wątroby. 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 kobiecym, a jej 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.

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 gruczolaka i raka 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 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 badań embriotoksyczności u królików, obserwowano większą częstość występowania malformacji 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:

Sacharoza

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza 2910/5

Hypromeloza 2910/6

Talk

Hypromelozy octanobursztynian

Trietylu cytrynian

Oślonka kapsułki:

Strodros, 20 mg:

Korpus i wieczko kapsułki:

- Indygotyna (E132)
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelatyna

Strodros, 40 mg:

Wieczko kapsułki:

- Indygotyna (E132)
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelatyna

Korpus kapsułki:

- Żelaza tlenek czerwony (E172)
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Tytanu dwutlenek (E171)
- Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry PVC/Aclar/Aluminium.

Wielkości opakowań: 14, 28, 56 lub 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska.

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Strodros, 20 mg: 22863

Strodros, 40 mg: 22864

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 grudzień 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2020