

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duloxetine Actavis, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Duloxetine Actavis, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka Duloxetine Actavis, 20 mg, zawiera 20 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Każda kapsułka Duloxetine Actavis, 40 mg, zawiera 40 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka Duloxetine Actavis, 20 mg, zawiera 67,1 mg sacharozy.

Każda kapsułka Duloxetine Actavis, 40 mg, zawiera 134,2 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Duloxetine Actavis, 20 mg

Nieprzezroczysty, niebieski korpus z nadrukiem „DLX 20” i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko z nadrukiem „DLX 20”; kapsułka o długości 15,9 mm.

Duloxetine Actavis, 40 mg

Nieprzezroczysty, żółty korpus z nadrukiem „DLX 40” i nieprzezroczyste, żółte wieczko z nadrukiem „DLX 40”; kapsułka o długości 19,4 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Produkt leczniczy Duloxetine Actavis jest wskazany do stosowania u dorosłych.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka duloksetyny wynosi 40 mg dwa razy na dobę, przyjmowana niezależnie od posiłków. Po 2–4 tygodniach leczenia pacjentki należy powtórnie zbadać, aby ocenić skuteczność i tolerancję leczenia. U niektórych pacjentek korzystne może być rozpoczęcie terapii od dawki 20 mg dwa razy na dobę przyjmowanej przez dwa tygodnie, a następnie zwiększenie dawki do dawki zalecanej wynoszącej 40 mg dwa razy na dobę. Zwiększanie dawki może zmniejszać ryzyko nudności i zawrotów głowy, lecz go nie eliminuje.

Produkt leczniczy Duloxetine Actavis jest dostępny w kapsułkach o mocy 20 mg i 40 mg. Dane dotyczące skuteczności duloksetyny w dawce 20 mg dwa razy na dobę są jednak ograniczone.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych duloksetyny nie była badana w okresie dłuższym niż 3 miesiące. Należy regularnie prowadzić kontrolę korzyści wynikających z leczenia.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Duloxetine Actavis 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.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wolno stosować produktu leczniczego Duloxetine Actavis u pacjentek z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku u pacjentek z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–80 ml/min). Nie wolno stosować produktu leczniczego Duloxetine Actavis u pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności 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. Dane nie są dostępne.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku.

#### Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku kończenia leczenia produktem leczniczym Duloxetine Actavis, dawkę należy zmniejszać stopniowo przez okres 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, których pacjentka nie akceptuje, można rozważyć wznowienie leczenia we wcześniej stosowanej dawce. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.

#### Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Duloxetine Actavis z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

Nie należy stosować produktu leczniczego Duloxetine Actavis w skojarzeniu z inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną), ponieważ jednoczesne stosowanie 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).

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem leczniczym Duloxetine Actavis 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

Produkt leczniczy Duloxetine Actavis należy stosować ostrożnie u pacjentek z epizodami manii w wywiadzie, z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadami padaczkowymi.

##### Zespół serotoninowy

Podobnie jak w przypadku innych leków serotonergicznymi, podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza jednocześnie z innymi lekami serotonergicznymi (w tym selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi lub z tryptanami), z lekami zaburzającymi metabolizm serotoniny, takimi jak inhibitory monoaminooksydazy (MAO), z lekami przeciwpyschotycznymi lub innymi antagonistami dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną, może wystąpić zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu (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 jednocześnie 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 produktu leczniczego Duloxetine Actavis z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

##### Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny, dlatego należy zachować ostrożność, zalecając produkt leczniczy pacjentkom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub zagrożonym wystąpieniem ostrej jaskry z wąskim kątem przesaczenia.

##### Cięśnienie tętnicze 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. 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 pacjentek, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą zaburzać jej metabolizm (patrz punkt 4.5). U pacjentek, 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 pacjentek 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwyty 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 badania klinicznego, 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 wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, 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, choć 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 w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od potrzeb pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### Hiponatremia

Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki zmniejszenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

#### Depresja, myśli i zachowania samobójcze

Pomimo, że produkt leczniczy Duloxetine Actavis nie jest wskazany w leczeniu depresji, zawarta w nim substancja czynna (duloksetyna) jest stosowana jako lek przeciwdepresyjny. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, prób samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, dlatego należy dokładnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne pokazuje, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnych etapach uzyskiwania poprawy. U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono zachowania samobójcze oraz u pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych

kontrolowanych placebo dotyczących stosowania leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu do osób otrzymujących placebo.

Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów 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. Jeśli podczas stosowania produktu leczniczego Duloxetine Actavis u pacjentki wystąpi pobudzenie lub objawy depresji, należy zwrócić się po specjalistyczną pomoc medyczną, ponieważ depresja jest chorobą bardzo poważną. W razie podjęcia decyzji o rozpoczęciu farmakologicznej terapii przeciwdepresyjnej zaleca się stopniowe odstawienie produktu leczniczego Duloxetine Actavis (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Duloxetine Actavis 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 stosujących 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 neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych.

#### Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

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

#### 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 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.

#### Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwyty 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.

#### Substancje pomocnicze

##### *Sacharoza*

Produkt leczniczy Duloxetine Actavis, 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.

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

##### Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO):

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Duloxetine Actavis 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 Duloxetine Actavis (patrz punkt 4.4).

##### Inhibitory CYP1A2

Duloksetyna jest metabolizowana przez CYP1A2, dlatego jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Duloxetine Actavis 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<sub>0-t</sub> sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać produktu leczniczego Duloxetine Actavis w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

##### Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Duloxetine Actavis z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpyszotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

##### Substancje działające na receptory serotoninergiczne

W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zespołu serotoninowego u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotonininy (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Duloxetine Actavis i leków serotoninergicznych, takich jak: SSRI, SNRI, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. kломipramina i amitryptylina, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptanów, tramadolu buprenorfinę, 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 pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Duloxetine Actavis z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

#### Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe

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

#### Przeciwwązkrzepowe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwwązkrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, 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. Skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego, nie spowodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, ani zmiany w farmakokinetyce

R- lub S-warfaryny.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

*Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>*: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi 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*: Populacyjne 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

Duloksetyna nie ma wpływu na płodność mężczyzn, a wpływ u kobiet był widoczny tylko przy dawkach, które powodowały toksyczność matczyną.

#### Ciąża

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

Dwa duże badania obserwacyjne nie wskazały na ogólne zwiększone ryzyko poważnych wrodzonych wad rozwojowych (jedno badanie z USA, w tym 2500 osób narażonych na duloksetynę w pierwszym trymestrze i jedno z UE, w tym 1500 narażonych na duloksetynę w pierwszym trymestrze). Analiza specyficznych wad rozwojowych, takich jak wady rozwojowe serca, nie daje jednoznacznych wyników.

W badaniu na terenie UE, narażenie matki na duloksetynę w późnym okresie ciąży (w dowolnym momencie od 20 tygodnia ciąży do porodu) wiązało się ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu (mniej niż 2-krotnie, co odpowiada około 6 dodatkowym porodom przedwczesnym na 100 kobiet leczonych duloksetyną w późnym okresie ciąży). Większość wystąpiła między 35 a 36 tygodniem ciąży. Opisanego związku nie zaobserwowano w badaniu w USA.

Dane obserwacyjne z USA dostarczyły dowodów na zwiększone ryzyko (mniej niż dwukrotne) krwotoku poporodowego w następstwie narażenia na duloksetynę w ciągu miesiąca poprzedzającego poród.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego

wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę jej mechanizm działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninerdyczne, 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.

Produkt leczniczy Duloxetine Actavis 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 zająd w ciążę bądź zamierzają zająd 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 dobowa 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 Duloxetine Actavis podczas karmienia piersią, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania duloksetyny u niemowląt.

#### 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.

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentek przyjmujących duloksetynę w badaniach klinicznych dotyczących wysiłkowego nietrzymania moczu i innych zaburzeń dolnego odcinka układu moczowego były: nudności, suchość w jamie ustnej, zmęczenie i zaparcia. Analiza danych z czterech 12-tygodniowych badań klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem pacjentek z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, w tym 958 pacjentek leczonych duloksetyną i 955 pacjentek przyjmujących placebo, wykazała, że zgłaszane zdarzenia niepożądane zwykle pojawiały się w pierwszym tygodniu leczenia. Większość najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i przemijała w ciągu 30 dni (np. nudności).

#### *b. Tabełaryczne 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie z malejącym nasileniem.

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>				
		Zapalenie krtani		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				



Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		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) <sup>6</sup>	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
	Bezsennaść Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia snu	Bruksizm Dezorientacja Apatia Zaburzenia orgazmu Nietypowe sny	Zachowania samobójcze <sup>5,6</sup> Myśli samobójcze <sup>5,7</sup> Mania <sup>6</sup> Omamy Agresja i gniew <sup>4,6</sup>	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
	Ból głowy Zawroty głowy Letarg Senność Drżenie Parestezje	Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy <sup>6</sup> Drgawki <sup>1,6</sup> Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja <sup>6</sup> Niepokój psychoruchowy <sup>6</sup> Objawy pozapiramidowe <sup>6</sup> Dyskineza Zespół niespokojnych nóg	
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenic Zaburzenia widzenia Suchość oka	Jaskra	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Szumy w uszach <sup>1</sup> Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>				
		Kołatanie serca Tachykardia	Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków <sup>6</sup>	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
	Nadciśnienie tętnicze <sup>3,7</sup> Zaczerwienienie twarzy	Omdlenia <sup>2</sup> Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi <sup>3</sup>	Przełom nadciśnieniowy <sup>3</sup> Niedociśnienie ortostatyczne <sup>2</sup> Uczucie zimna w kończynach	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
		Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa Śródmiąższowa choroba płuc <sup>10</sup>  Eozynofilowe zapalenie płuc <sup>6</sup>	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności Suchość w jamie ustnej Zaparcia	Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność	Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> Zapalenie żołądka i jelit Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Odbijanie się Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania Wzdęcia Nieprzyjemny oddech	Obecność świeżej krwi w kale Mikroskopowe zapalenie jelita grubego <sup>9</sup>	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
		Zapalenie wątroby <sup>3</sup> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby <sup>6</sup> Żółtaczka <sup>6</sup>	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Zwiększona potliwość	Wysypka Nocne poty Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona <sup>6</sup> Obrzęk naczynioruchowy <sup>6</sup> Nadwrażliwość na światło	Zapalenie naczyń krwionośnych skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				

<b>Bardzo często</b>	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>
		Ból mięśniowo-szkieletowy Szttywność mięśni Kurcze mięśni Szczękocisk	Drżenie mięśni	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Utrudnione oddawanie moczu Dyzuria Oddawanie moczu w nocy Częstomocz Nieprawidłowy zapach moczu	Zatrzymanie moczu <sup>6</sup> Wielomocz Zmniejszenie diurezy	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
		Krwotok w obrębie dróg rodnych Objawy menopauzy	Zaburzenia miesiączkowania Mlekokot Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy <sup>6</sup>	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
Zmęczenie	Ośłabienie Dreszcze	Ból w klatce piersiowej <sup>7</sup> Upadki <sup>8</sup> Zmienione samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Złe samopoczucie 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	

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

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

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

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

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

- <sup>6</sup> Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo
- <sup>7</sup> Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.
- <sup>8</sup> Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat).
- <sup>9</sup> Szacunkowa częstość występowania na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.
- <sup>10</sup> Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo

#### *c. Opis wybranych działań niepożądanych*

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często wywołuje objawy odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia sennie), zmęczenie, senność, pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania leków 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).

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 12-tygodniowej fazie ostrej trzech badań klinicznych, w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej, obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA<sub>1c</sub> był stały. W fazie rozszerzenia tych badań trwającej do 52 tygodni stwierdzono zwiększenie poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średnie zwiększenie wartości było o 0,3% większe w grupie leczonyj duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonyj standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne obniżenie 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: +48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy można rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrolę temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu leczniczego lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywnego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, 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 i nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, 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 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 analizowano w czterech randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniu wzięło udział 1913 kobiet (w wieku 22–83 lat) z wysiłkowym nietrzymaniem moczu, spośród których 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 dziennikach oraz wyników uzyskanych w kwestionariuszu 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 mediana zmniejszenia częstości epizodów nietrzymania moczu (IEF) wyniosła 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%) oraz po 12 tygodniach (52% i 33%).

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

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

*Jakość życia:* Wyniki uzyskane w kwestionariuszu jakości życia I-QOL uległy znacznej poprawie w grupie pacjentek otrzymujących duloksetynę w porównaniu do grupy otrzymującej 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 do kobiet przyjmujących 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 powodowała 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 referencyjnego produktu leczniczego zawierającego duloksetynę 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 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  $C_{max}$  osiągnęte jest 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 z białkami.

### Metabolizm

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

*Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. End Stage Renal Disease - ESRD) 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-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 pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym nasileniu. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny ani jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby.

*Matki karmiące piersią:* Dystrybucję duloksetyny w organizmie badano u 6 kobiet karmiących piersią będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. W mleku kobiecym wykryto duloksetynę, 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 standardowej serii testów ani działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów obserwowano w wątrobie wielojądrowe komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy, otrzymujących duloksetynę przez 2 lata, częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była zwiększona jedynie w przypadku podawania dużej dawki (144  $\text{mg}/\text{kg}/\text{dobę}$ ), 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 oraz opóźnienie wzrostu potomstwa w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików obserwowano większą częstość występowania wad rozwojowych 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 stwierdzono 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  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. na dobę. Ogólny profil toksyczności duloksetyny u młodych szczurów był zbliżony do tego, jaki występuje u dorosłych szczurów. Dawkę niepowodującą działań niepożądanych określono jako 20  $\text{mg}/\text{kg}$  mc. na dobę.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)  
Hypromelozy ftalan (HP-55)  
Hypromeloza (E15 LV)  
Trietylu cytrynian  
Hydroksypropyloceluloza  
Talk

#### Osłonka kapsułki:

20 mg  
Błękit brylantowy FCF (E133)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Hypromeloza (E464)

#### 40 mg

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Hypromeloza (E464)

#### Tusz:

Szelak  
Glikol propylenowy  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Potasu wodorotlenek

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

24 miesiące.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć (żel krzemionkowy), w tekturowym pudełku:

- *Wielkości opakowań:* 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 i 100 kapsułek.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku:

- *Wielkości opakowań:* 7, 10, 28, 30, 56 i 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**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandia

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

Duloxetine Actavis, 20 mg: 22840  
Duloxetine Actavis, 40 mg: 22841

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.12.2015

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

12.06.2017, 17.01.2019, 15.07.2019, 21.11. 2019, 11.12.2020, 26.03.2021