

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dulsevia, 90 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 90 mg duloksetyny (*duloxetine*) (w postaci duloksetyny chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera do 130 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Białe do prawie białych peletki w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 0 (średnia długość: 21,7 mm). Korpus kapsułki jest jasnopomarańczowy a wieczko kapsułki białe. Na korpusie kapsułki znajduje się czarny napis „90”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.

Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Produkt leczniczy Dulsevia jest wskazany do stosowania u dorosłych.

Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Duże zaburzenia depresyjne

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

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

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną, można rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 mg do 120 mg na dobę.

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. Gdy brak odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów.

U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz też zalecenia dotyczące dawkowania powyżej).

Wykazano skuteczność dawek do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Dulsevia u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub zaburzeniami lękowymi uogólnionymi w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

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

Dzieci i młodzież

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

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

Przerwanie leczenia

Należy unikać nagłego przerwania stosowania duloksetyny. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym Dulsevia 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

Produkt leczniczy Dulsevia jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dulsevia z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować produktu leczniczego Dulsevia w skojarzeniu z fluwoksaminą, ciprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków 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 produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko 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 Dulsevia należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i (lub) napadów padaczkowych.

Rozszerzenie źrenic (mydriaza)

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

Ciepłota i częstota akcji serca

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków, które mogą powodować zaburzenia jej metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie duloksetyny (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podano w punkcie 4.2.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych podczas stosowania duloksetyny może wystąpić zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych [w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotonininy (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 neuroprzeżytnictwo serotoninergriczne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Objawami zespołu serotoninerowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie tętnicze 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 serotoninergricznych, które mogą wpływać na neuroprzeżytnictwo serotoninergriczne i (lub) dopaminergriczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.

*Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)*

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

Samobójstwo

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

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Dulsevia, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

U pacjentów z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko 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.

Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8).

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej

Podobnie jak w przypadku innych leków o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zgłaszano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania każdego przypadku wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego Dulsevia nie należy stosować u 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 kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych (patrz punkt 5.1). Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania duloksetyny u dzieci i młodzieży, odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.8).

Krwotok

Zgłaszano objawy zaburzeń krzepnięcia, takie jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów 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 pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Hiponatremia

Podczas stosowania duloksetyny zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki 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 ze zwiększonym ryzykiem hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

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 45% pacjentów leczonych duloksetyną i u 23% pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki leku, 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 pojedynczą dawkę duloksetyny. 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 razie przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i zaburzeniami lękowymi uogólnionymi są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Aktyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu.

Objawy te najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

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

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenie 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 działań niepożądanych wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby dotyczyło głównie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne leki, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Zaburzenia czynności seksualnych

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI.

Sacharoza

Produkt leczniczy Dulsevia 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 monoaminoooksydazy (IMAO): Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO) ani w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu leczniczego Dulsevia przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

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

Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN): Z wyjątkiem przypadków opisanych w niniejszym punkcie, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia 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 zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia i leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipramina i amitryptylina, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu (patrz punkt 4.4).

Wpływ duloksetyny na inne produkty lecznicze

Leki metabolizowane przez CYP1A2: Jednoczesne stosowanie duloksetyny (60 mg dwa razy na dobę) nie wpływało istotnie na farmakokinetykę teofiliny, substratu enzymu CYP1A2.

Leki metabolizowane przez CYP2D6: Duloksetyna jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6. Po podaniu duloksetyny w dawce 60 mg dwa razy na dobę i pojedynczej dawki dezypraminy, substratu CYP2D6, pole pod krzywą AUC dezypraminy zwiększyło się trzykrotnie. Jednoczesne podawanie duloksetyny (40 mg dwa razy na dobę) zwiększa pole pod krzywą AUC tolterodyny (podawanej w dawce 2 mg dwa razy na dobę) w stanie równowagi o 71%, lecz nie wpływa na farmakokinetykę jej aktywnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Dulsevia z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe: Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Przeciwwzkrzepowe i przeciwplytkowe produkty lecznicze: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwwzkrzepowych lub przeciwplytkowych, ze względu na zwiększone ryzyko 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, ani w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H₂: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i magnez lub duloksetyny z famotydyną nie wpływało w sposób istotny na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg.

Substancje zwiększające aktywność CYP1A2: Analizy farmakokinetyczne wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Płodność

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

Ciąża

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

Wyniki dwóch dużych badań obserwacyjnych (jedno przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej z udziałem 2500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży, a drugie w Unii Europejskiej z udziałem 1500 kobiet przyjmujących duloksetynę w pierwszym trymestrze ciąży) nie wskazują na zwiększenie ogólnego ryzyka wystąpienia poważnych wrodzonych wad rozwojowych u dzieci. Analiza poszczególnych wad rozwojowych, takich jak wady rozwojowe serca, nie dała jednoznacznych wyników.

W badaniu przeprowadzonym w Unii Europejskiej, stosowanie duloksetyny przez pacjentki w zaawansowanej ciąży (w dowolnym czasie od 20 tygodnia ciąży do porodu) było związane ze zwiększeniem ryzyka przedwczesnego porodu (mniej niż dwukrotne, co odpowiada około 6 dodatkowym przedwczesnym porodom na 100 kobiet leczonych duloksetyną w późnym okresie ciąży). Większość przedwczesnych porodów nastąpiła między 35. a 36. tygodniem ciąży. Takich zależności nie zaobserwowano w badaniu przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Dane z obserwacji w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej wskazują na zwiększenie ryzyka (mniej niż dwukrotne) krwotoku poporodowego w przypadku stosowania duloksetyny w ciągu miesiąca poprzedzającego poród.

Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko 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 jej działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).

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

Produkt leczniczy Dulsevia 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 znajdą w ciążę bądź zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono, że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobową w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dulsevia w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

b. 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 objawy 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>				
			Reakcja anafilaktyczna Zespół nadwrażliwości	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>				
			Niedoczynność tarczycy	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				
	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów z cukrzycą)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) ⁶	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
	Bezsenność Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Nietypowe sny	Myśli samobójcze ^{5,7} Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Zachowania samobójcze ^{5,7} Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew ⁴	
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja ⁷ Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ¹ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶	

		Dyskineza Zespół niepokojnych nóg Pogorszenie jakości snu		
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie żrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
	Szumy w uszach ¹	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia ² Nadciśnienie tętnicze ^{3,7} Niedociśnienie ortostatyczne ² Uczucie zimna w kończynach	Przełom nadciśnieniowy ^{3,6}	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa	Śródmiąższowa choroba płuc ¹⁰ Eozynofilowe zapalenie płuc ⁶	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności Suchość w jamie ustnej	Zaparcia Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny zapach z ust Mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁹	
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
		Zapalenie wątroby ³ Zwiększenie aktywności enzymów	Niewydolność wątroby ⁶ Żółtaczka ⁶	

		wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Nadwrażliwość na światło Zwiększona skłonność do powstawania siniaków	Zespół Stevensa- Johnsona ⁶ Obrzęk naczynioruchowy ⁶	Zapalenie naczyń skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
	Ból mięśniowo- szkieletowy Kurcze mięśni	Sztywność mięśni Drżenie mięśni	Szczękościsk	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu	
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok w obřębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekoktok Hiperprolaktynemia Krwotok poporodowy ⁶	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Upadki ⁸ Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ⁷ Nietypowe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Zmęczenie Uczucie gorąca Zaburzenia chodu		
<i>Badania diagnostyczne</i>				

	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	
--	-------------------------	---	---	--

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

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

³Patrz punkt 4.4.

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

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

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

⁷Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

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

⁹Szacunkowa częstość na podstawie danych ze wszystkich badań klinicznych.

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów 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 intensywne marzenia sennie), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika.

Zazwyczaj w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom 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 leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów.

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

d. Dzieci i młodzież

W ramach badań klinicznych duloksetynę stosowano u łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami

lęgowymi uogólnionymi. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów:

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 zgonów, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (samej duloksetyny lub przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia.

Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy należy rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywnego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne; kod ATC: N06AX21

Mechanizm działania

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych ani adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od

dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

Działanie farmakodynamiczne

Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach nieklinicznych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmacnianiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę, wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo ($p=0,004$) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego - zapobiegania nawrotom depresji - mierzonego czasem, jaki upłynął do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 17% w grupie pacjentów leczonych duloksetyną i 29% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, u pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym otrzymujących duloksetynę obserwowano znacząco dłuższe okresy bezobjawowe ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów przydzielonych losowo do grupy placebo. U wszystkich pacjentów biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni) uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę. W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą objawy depresji ($p<0,001$) wystąpiły u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę i u 33,1% pacjentów otrzymujących placebo.

Działanie duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z depresją głównie oceniano w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są jednak ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

Zaburzenia lękowe uogólnione: Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo w pięciu z pięciu przeprowadzonych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Cztery z tych badań to badania randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą dotyczące leczenia w fazie ostrej, a jedno dotyczyło zapobiegania nawrotom. Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona (HAM-A) i liczbą punktów w skali ogólnej sprawności życiowej Sheehan Disability Scale (SDS) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była większa w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano porównywalną skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny ocenianą jako poprawę wyniku w skali HAM-A.

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

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

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania duloksetyny u pacjentów w wieku poniżej 7 lat. Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby równoległe badania kliniczne z udziałem 800 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.2). Oba te badania obejmowały trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo i lek porównawczy (fluoksetyna), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną kontrolą. Zmiany od punktu początkowego do końcowego w całkowitej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. Children's Depression Rating Scale - Revised, CDRS-R) uzyskane dla duloksetyny (30-120 mg) i aktywnego ramienia kontrolnego (fluoksetyna 20 mg-40 mg) nie różniły się statystycznie od zmian dla placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (głównie z powodu nudności) występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę niż fluoksetynę.

Podczas 10-tygodniowego okresu leczenia zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (duloksetyna 0/333 [0%], fluoksetyna 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). W ciągu całego 36-tygodniowego okresu badania u 6 z 333 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej duloksetynę oraz u 3 z 225 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej fluoksetynę wystąpiły zachowania samobójcze (częstość występowania zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzeń na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzeń na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto, jeden z pacjentów, który został przeniesiony z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę wykazywał zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny.

Przeprowadzono randomizowane kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 272 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi.

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

Przeprowadzono pojedyncze badanie z udziałem dzieci i młodzieży z młodzieńczym pierwotnym zespołem fibromialgii (ang. JPFS, *juvenile primary fibromyalgia syndrome*), w którym w grupie leczonej duloksetyną nie odnotowano różnic w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędowej miary skuteczności. Dlatego nie ma dowodów na skuteczność w tej grupie dzieci i młodzieży. Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, równoległe badanie duloksetyny z udziałem 184 osób w wieku od 13 do 18 lat (średni wiek 15,53 lat) z JPFS. Badanie obejmowało 13-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjentów losowo przydzielono do grupy otrzymującej duloksetynę w dobowej dawce 30 mg lub 60 mg lub placebo. Duloksetyna nie wykazywała skuteczności w zmniejszaniu nasilenia bólu, mierzonego z wykorzystaniem odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, *Brief Pain Inventory*), który był głównym kryterium oceny: średnia zmiana najmniejszych kwadratów (ang. LS, *least squares*) w stosunku do wartości początkowej średniej oceny nasilenia bólu w BPI w 13 tygodniu wyniosła -0,97 w grupie otrzymującej placebo, w porównaniu z -1,62 w grupie leczonej duloksetyną 30/60 mg ($p = 0,052$). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa duloksetyny.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań duloksetyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie: Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a C_{max} występuje w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od 32% do 80% (średnio 50%). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Zmiany te nie są znaczące klinicznie.

Dystrybucja: U ludzi duloksetyna wiąże się z białkami osocza w około 96%. Duloksetyna wiąże się zarówno z albuminą, jak i z alfa-1-kwasną glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie duloksetyny z białkami.

Metabolizm: Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, a jej metabolity są wydalone głównie w moczu. Zarówno cytochrom P450-2D6, jak i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-

hydroksy, 6-metoksy duloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegu są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów, u których występuje mała aktywność enzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe.

Eliminacja: Okres półtrwania duloksetyny wynosi od 8 do 17 godzin (średnio 12 godzin). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 22 l/h do 46 l/h (średnio 36 l/h). Po podaniu doustnym pozorny klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 33 do 261 l/h (średnio 101 l/h).

Szczególne populacje

Płeć: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u mężczyzn i kobiet (u kobiet pozorny klirens osoczowy jest około 50% mniejszy). Ze względu na nakładanie się zakresów klirensu u obu płci, zależne od płci różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego nie uzasadniają w wystarczający sposób zalecania mniejszych dawek pacjentkom.

Wiek: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadniać 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. 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 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 pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym nasileniu. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny i jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów ani działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów, obserwowano w wątrobie wielojądrzaste komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była zwiększona jedynie w przypadku podawania dużej dawki (144 mg/kg/dobę), lecz uważano to za skutek indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Znaczenie danych uzyskanych z badań na myszach dla człowieka nie jest znane.

U samic szczurów otrzymujących duloksetynę (45 mg/kg/dobę) przed oraz podczas kojarzenia się i wczesnej ciąży wystąpiło zmniejszenie spożycia pokarmu i masy ciała, zaburzenia cyklu rujowego, zmniejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa, i opóźnienie wzrostu potomstwa, w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików, obserwowano większą częstość występowania wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Podczas badań toksyczności w okresie przed- i poporodowym u szczura, duloksetyna wywoływała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, 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, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)

Hypromeloza 6 cP

Sacharoza

Hypromelozy ftalan HP-50

Talk

Trietylu cytrynian

Oślonka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tusz

Szelak (E 904)

Żelaza tlenek czarny (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister OPA/Aluminium/HDPE/PE + środek pochłaniający wilgoć (CaO)/HDPE/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 100 kapsułek dojelitowych, twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24371

POZWOLENIE WYDANE PRZEZ Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.11.2017 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.02.2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.03.2021

KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI: Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę. Produkt refundowany z 30% odpłatnością dla pacjenta.

CENA URZĘDOWA DETALICZNA I MAKSYMALNA KWOTA DOPLATY PRZEZ PACJENTA ZGODNIE Z: Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2021 r.

Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dulsevia, kaps. dojelitowe twarde, 90 mg	28 szt.	43,72 zł	14,11 zł

SZCZEGÓŁOWE INFORMACJE DOSTĘPNE NA ŻYCZENIE:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5

02-235 Warszawa

tel.: 022 573 75 00

faks: 022 573 75 64

e-mail: info.pl@krka.biz

www.krkapolska.pl

XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego, Numer KRS: 0000025060,
NIP: 526-10-31-829, Numer REGON: 010164219, Kapitał zakładowy: 17 490 000,00 zł.