

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AuroDulox, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde  
AuroDulox, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

AuroDulox, 30 mg: każda kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).  
AuroDulox, 60 mg: każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

AuroDulox, 30 mg: każda kapsułka zawiera około 59,6-67,8 mg sacharozy.  
AuroDulox, 60 mg: każda kapsułka zawiera około 119,2-135,6 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

AuroDulox, 30 mg:

Nieprzezroczysty, biały korpus z nadrukiem „30” i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko z nadrukiem „DU”.

AuroDulox, 60 mg:

Nieprzezroczysty, zielony korpus z nadrukiem „60” i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko z nadrukiem „DU”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych.  
Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.  
Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.

Produkt leczniczy AuroDulox 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 raz 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 stosowania.

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

#### *Zaburzenia lękowe uogólnione*

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli 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.

#### *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej*

Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą, patrz punkt 5.2. Dlatego, u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, korzystne może być zwiększenie dawki.

Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią kliniczną mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników.

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

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby w podeszłym wieku*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wolno stosować produktu AuroDulox u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia

czynności wątroby, patrz punkty 4.3 i 5.2.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Przerwanie leczenia*

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

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu AuroDulox z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (MAO), patrz punkt 4.5.

Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby, patrz punkt 5.2.

Nie należy stosować produktu AuroDulox jednocześnie z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ powoduje to zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu, patrz punkt 4.5.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), patrz punkt 4.4.

Rozpoczynanie leczenia produktem AuroDulox u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko przełomu nadciśnieniowego, patrz punkty 4.4 i 4.8.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### *Mania i napady padaczkowe*

Produkt leczniczy AuroDulox należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie

lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.

#### *Rozszerzenie źrenic (mydriaza)*

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

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Informacje dotyczące pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, patrz punkt 4.2.

#### *Zespół serotoninowy*

Tak, jak w przypadku innych leków serotonergicznymi, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznymi (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny ((ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), leków przeciwpyschotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną, patrz punkty 4.3 i 4.5.

Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).

Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotonergicznymi, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną z lekami zawierającymi buprenorfinę jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i po zwiększeniu dawki.

Jeśli jest podejrzewany zespół serotoninowy, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w zależności od nasilenia objawów.

#### *Ziele dziurawca zwyczajnego*

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

### *Samobójstwo*

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

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

U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadach i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, nasila się ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjentów z tej grupy należy uważnie monitorować w okresie leczenia. Metanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia, patrz punkt 4.8.

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

### *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej*

Tak, jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zanotowano pojedyncze zdarzenia wystąpienia myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili wystąpienia u nich niepokojących myśli lub uczuć.

### *Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat*

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

### *Krwotok*

Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących SSRI iSNRI, 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 (ang. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion, SIADH). Większość tych objawów wystąpiła u pacjentów 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, odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

### *Przerwanie leczenia*

Objawy odstawiennicze po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza po nagłym przerwaniu 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 odstawiennych po zastosowaniu SSRI oraz SNRI może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominieli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te przemijają samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu po przerwaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od stanu pacjenta, patrz punkt 4.2.

### *Osoby w podeszłym wieku*

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Dlatego należy zachować ostrożność po zastosowaniu maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku, patrz punkty 4.2 i 5.2.

### *Akazyja, niepokój psychoruchowy*

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akazyji, 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 okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

### *Produkty lecznicze zawierające duloksetynę*

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

### *Zapalenie wątroby 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.

### *Zaburzenia czynności seksualnych*

Selektywne inhibitory wychwytu 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.

#### *Sacharoza*

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

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

*Inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO):* ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminoooksydazy (IMAO), lub w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu AuroDulox przed rozpoczęciem stosowania IMAO, patrz punkt 4.3.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu AuroDulox i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid, patrz punkt 4.4. Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nioselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem AuroDulox, 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<sub>0-t</sub> sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać duloksetyny razem 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 jednocześnie z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania duloksetyny z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpyszotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

*Leki o działaniu serotoninergicznym:* rzadko zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie SSRI lub SNRI i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków serotoninergicznymi, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty noradrenaliny, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, np. klomipraminy i amitryptyliny, IMAO, takich jak moklobemid lub linezolid, produktów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu, patrz punkt 4.4.

#### *Produkty lecznicze zawierające buprenorfinę*

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu AuroDulox z produktami leczniczymi zawierającymi buprenorfinę, ponieważ zwiększa się ryzyko zespołu serotoninowego, stanu potencjalnie zagrażającego życiu (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 czynnego metabolitu 5-hydroksylowego. Nie jest zalecane dostosowanie dawki. Należy zachować ostrożność po jednoczesnym podawaniu duloksetyny z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina) w szczególności, gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol).

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

*Przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne produkty lecznicze:* należy zachować ostrożność po jednoczesnym stosowaniu duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, u pacjentów zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) po jednoczesnym stosowaniu u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast stosowanie duloksetyny i warfaryny w tym samym czasie w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, oraz w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny.

*Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę*

*Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego 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:* 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 w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.

*Ciąża*

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, gdy narażenie układowe (pole pod krzywą AUC) duloksetyny było mniejsze niż maksymalne narażenie kliniczne, 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 wskazują, że stosowanie 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 SSRI, nie można wykluczyć jego ryzyka podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny).

Tak, jak po podaniu innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawiennicze. Objawami odstawiennymi duloksetyny mogą być: hipotonia, drżenie, drżączka, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość tych objawów obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.

Duloksetynę można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu. Kobiety należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia znajdują się w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę.

#### *Karmienie piersią*

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

#### **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 duloksetyny może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, by unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn, jeśli wystąpią u nich sedacja lub zawroty głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

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

##### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

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

##### *Tabela 1: Objawy niepożądane*

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

( $\geq 1/1\ 000$  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<br>zespół nadwrażliwości  |               |
| <i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>        |  |  |  |               |
|  |  |  | niedoczynność tarczycy   |               |
| <i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i> |  |  |  |               |
|  | zmniejszenie łaknienia   | hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów z cukrzycą)   | odwodnienie<br>hiponatremia<br>zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) <sup>6</sup>                         |               |
| <i>Zaburzenia psychiczne</i>               |  |  |  |               |
|  | bezsensowność<br>pobudzenie<br>zmniejszenie libido<br>lęk<br>zaburzenia orgazmu<br>niezwykłe sny | myśli samobójcze <sup>5,7</sup><br>zaburzenia snu<br>bruksizm<br>dezorientacja<br>apatia   | zachowania samobójcze <sup>5,7</sup><br>stan pobudzenia<br>maniakalnego<br>omamy<br>agresja i gniew <sup>4</sup>                         |               |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>         |  |  |  |               |
| Ból głowy<br>senność                       | zawroty głowy<br>letarg<br>drżenie<br>parestezja   | drgawki kloniczne<br>mięśni<br>akatyzyja <sup>7</sup><br>nerwowość<br>zaburzenia uwagi<br>zaburzenia smaku<br>dyskineza<br>zespół niespokojnych nóg<br>pogorszenie jakości snu | zespół serotoninowy <sup>6</sup><br>drgawki <sup>1</sup><br>niepokój<br>psychoruchowy <sup>6</sup><br>objawy pozapiramidowe <sup>6</sup> |               |
| <i>Zaburzenia oka</i>                      |  |  |  |               |
|  | niewyraźne widzenie  | rozszerzenie źrenicy<br>zaburzenia widzenia  | jaskra   |               |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>          |  |  |  |               |
|  | szumy w uszach <sup>1</sup>  | zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika  |  |               |

| Bardzo często   | Często   | Niezbyt często   | Rzadko  | Bardzo rzadko                 |
|---|--|--|---|-------------------------------|
|   |  | Ból ucha   |   |                               |
| <i>Zaburzenia serca</i>   |  |  |   |                               |
|   | kołatanie serca  | tachykardia<br>arytmia<br>nadkomorowa,<br>głównie migotanie<br>przedsionków  |   |                               |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>  |  |  |   |                               |
|   | zwiększenie<br>ciśnienia tętniczego<br>krwi <sup>3</sup><br>nagle aczerwienienie<br>twarzy | omdlenia <sup>2</sup><br>nadciśnienie<br>tętnicze <sup>3,7</sup><br>niedociśnienie<br>ortostatyczne <sup>2</sup><br>uczucie zimna w<br>kończynach              | przełom<br>nadciśnieniowy <sup>3</sup>  |                               |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> |  |  |   |                               |
|   | ziewanie   | ucisk w gardle<br>krwawienie z nosa  | śródmiaższowa<br>choroba płuc <sup>10</sup><br>eozynofilowe<br>zapalenie płuc <sup>6</sup>  |                               |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     |  |  |   |                               |
| Nudności<br>suchość w jamie<br>ustnej                                 | zaparcie<br>biegunka<br>ból z okolic brzucha<br>wymioty<br>niestrawność<br>wzdęcia         | krwotok z przewodu<br>pokarmowego <sup>7</sup><br>zapalenie żołądka i<br>jelit<br>odbijanie się<br>zapalenie błony<br>śluzowej żołądka<br>zaburzenia połykania | zapalenie błony<br>śluzowej jamy ustnej<br>obecność świeżej<br>krwi w kale<br>nieprzyjemny oddech<br>mikroskopowe<br>zapalenie jelita<br>grubego <sup>9</sup> |                               |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                           |  |  |   |                               |
|   |  | zapalenie wątroby <sup>3</sup><br>zwiększenie<br>aktywności enzymów<br>wątrobowych<br>(AlAT, AspAT,<br>fosfataza alkaliczna)<br>ostre uszkodzenie<br>wątroby   | niewydolność<br>wątroby <sup>6</sup><br>żółtaczką <sup>6</sup>  |                               |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           |  |  |   |                               |
|   | zwiększona<br>potliwość<br>wysypka   | nocne pocenie<br>pokrzywka<br>kontaktowe zapalenie<br>skóry<br>zimne poty<br>wrażliwość na<br>światło<br>zwiększona<br>tendencja do<br>powstawania<br>siniaków | zespół Stevensa-<br>Johnsona <sup>6</sup><br>obrzęk<br>naczynioruchowy <sup>6</sup>   | zapalenie<br>naczyni<br>skóry |

| Bardzo często  | Często  | Niezbyt często  | Rzadko  | Bardzo rzadko |
|--|---|---|---|---------------|
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> |   |   |   |               |
|  | ból mięśniowo-szkieletowy<br>kurcze mięśni                          | szttywność mięśni<br>drganie mięśni   | szczękościsk  |               |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                 |   |   |   |               |
|  | bolesne lub utrudnione oddawanie moczu<br>częstomocz                | zatrzymanie moczu<br>uczucie parcia na pęcherz<br>oddawanie moczu w nocy<br><br>nadmierne wydzielanie moczu<br>zmniejszenie diurezy                                 | nieprawidłowy zapach moczu  |               |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>            |   |   |   |               |
|  | zaburzenia erekcji<br>zaburzenia ejakulacji<br>opóźniona ejakulacja | krwotok z dróg rodnych<br>zaburzenia miesiączkowania<br>zaburzenia seksualne<br>ból jąder   | objawy menopauzy<br>mleketok<br>hiperprolaktynemia<br>krwotok poporodowy <sup>6</sup> |               |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       |   |   |   |               |
|  | upadki <sup>8</sup><br>zmęczenie                                    | ból w klatce piersiowej <sup>7</sup><br>nietypowe samopoczucie<br>uczucie zimna<br>pragnienie<br>dreszcze<br>złe samopoczucie<br>uczucie gorąca<br>zaburzenia chodu |   |               |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                             |   |   |   |               |
|  | zmniejszenie masy ciała   | zwiększenie masy ciała<br>zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi<br>zwiększenie stężenia potasu we krwi   | zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi   |               |

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

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

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

<sup>4</sup> Agresja i przejawy gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia.

<sup>5</sup> Myśli i zachowania samobójcze zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia, patrz punkt 4.4.

- <sup>6</sup> Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu duloksetyny 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 na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.
- <sup>10</sup> Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo.

#### *Opis wybranych działań niepożądanych*

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia senne), 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, po zastosowaniu 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 duloksetyny, kiedy kontynuacja leczenia nie jest już konieczna, patrz punkty 4.2 i 4.4.

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę na czczo u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, stężenie HbA<sub>1c</sub> było stałe. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie stężenia HbA<sub>1c</sub> w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów.

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

#### *Dzieci i młodzież*

Przeprowadzono badania kliniczne 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 lękowymi uogólnionymi. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

W badaniach klinicznych łącznie u 467 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży początkowo losowo przyporządkowanych 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, w okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy u pacjentów zazwyczaj obserwowano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników.

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

#### *Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych*

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 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. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Zgłaszano przedawkowanie duloksetyny stosowanej w monoterapii lub duloksetyny przyjętej jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, której dawka wynosiła 5400 mg. Raportowano zgony, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (duloksetyny lub przyjętej razem 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, u pacjentów, u których wystąpiły objawy przedawkowania jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu duloksetyny. Podanie węgla aktywowanego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX21

##### *Mechanizm działania*

Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

##### *Działanie farmakodynamiczne*

Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu 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 których podawano stałą dawkę dorosłym pacjentom z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych leczonych ambulatoryjnie. Ogólnie skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę pacjentom ambulatoryjnie z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego.

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

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

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

Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) z depresją były szczególnie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność podczas leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

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

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

## HAM-A.

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

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

*Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej:* skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą oraz zastosowaniem placebo i stałych dawek produktów leczniczych. Badania dotyczyły dorosłych pacjentów (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból w neuropatii cukrzycowej występował od co najmniej 6 miesięcy. Z badań wyłączono pacjentów, u których spełnione zostały kryteria diagnostyczne dużego zaburzenia depresyjnego. Głównym kryterium oceny badanych parametrów był średni tygodniowy wskaźnik przeciętnego nasilenia bólu w ciągu doby, mierzonych w 11-punktowej skali Likerta i zapisywanych codziennie przez uczestników w dzienniku pacjenta.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U niektórych pacjentów działanie to ujawniało się już w pierwszym tygodniu leczenia. Różnice stopnia złagodzenia bólu między dwiema grupami stosującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65% pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły odpowiednio 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o 50% lub więcej) analizowano w zestawieniu ze zgłoszeniami pacjentów o senności odczuwanej w okresie leczenia. Wśród pacjentów, którzy nie odczuwali senności, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 47% przyjmujących duloksetynę i 27% otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 60% przyjmujących duloksetynę i 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, osiągnięcie takiego efektu w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długoterminowym, niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania doraźnie duloksetyny 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu w okresie 24 godzin, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, *Brief Pain Inventory*).

### *Dzieci i młodzież*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania duloksetyny u pacjentów w wieku poniżej 7 lat. Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby równoległe



badania kliniczne z udziałem 800 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, (atrz punkt 4.2. Oba te badania obejmowały trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo i lek porównawczy (fluoksetyna), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną kontrolą. Zmiany z punktu początkowego do końcowego w całkowitej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. *Children's Depression Rating Scale – Revised*, CDRS-R) uzyskane dla duloksetyny (30-120 mg) i aktywnego ramienia kontrolnego (fluoksetyna 20-40 mg) nie różniły się statystycznie od placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę w porównaniu z grupą leczoną fluoksetyną, głównie z powodu nudności. Podczas 10-tygodniowego okresu leczenia zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (duloksetyna 0/333 [0%], fluoksetyna 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). W ciągu całego 36-tygodniowego okresu badania u 6 z 333 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej duloksetynę oraz u 3 z 225 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej fluoksetynę wystąpiły zachowania samobójcze (częstość występowania zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzeń na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzeń na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto, jeden z pacjentów, który został przeniesiony z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę wykazywał zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny.

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

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 tego badania dotyczące bezpieczeństwa były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa duloksetyny.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AuroDulox 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 wystąpienia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Zmiany te nie są znaczące klinicznie.

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

*Metabolizm:* duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, zaś jej metabolity są wydalane głównie z moczem. Zarówno cytochrom P450-2D6, jak i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-hydroksy-6-metoksyduloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwiobiegu są farmakologicznie nieczynne. 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 duloksetyny 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 jej farmakokinetyce nie uzasadniają w wystarczający sposób zalecania mniejszych dawek pacjentkom.

*Wiek:* Stwierdzono różnice w farmakokinetyce duloksetyny leczniczego u kobiet młodych i w podeszłym wieku ( $\geq 65$  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 podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku, patrz punkty 4.2 i 4.4.

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

*Zaburzenia czynności wątroby:* choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu (stopnia B w klasyfikacji Child-Pugh) miała wpływ na farmakokinetykę duloksetyny. W porównaniu z osobami zdrowymi, pozorny klirens osoczowy duloksetyny był o 79% mniejszy, pozorny okres półtrwania był 2,3 razy

dłuższy, a wartość AUC była 3,7 razy większa u pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym nasileniu. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny 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 leku w osoczu krwi. Ilość duloksetyny w mleku matki wynosi około 7 µg/dobę po jej podaniu w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Laktacja nie wpływa na farmakokinetykę duloksetyny.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów oraz działania rakotwórczego u szczurów. W badaniach rakotwórczości u szczurów, obserwowano w wątrobie wielojądrowe komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i nowotworów wątroby była zwiększona jedynie po podawaniu 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 po układowym narażeniu mniejszym 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 szczurów, duloksetyna powodowała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, po układowym narażeniu mniejszym niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC).

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Zawartość kapsułki:**

Hypromeloza

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

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

Trietylu cytrynian

Sacharoza, ziarenka (skrobia kukurydziana i sacharoza)  
Sacharoza

**Oślonka kapsulki:**

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172) (tylko w kapsułkach 60 mg)

Indygokarmin (E 132)

Tusz (żelaza tlenek czarny (E 172), potasu wodorotlenek i szelak)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium: 3 lata

Blistry z folii Aluminium/Aluminium: 2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

AuroDulox, 30 mg:

*Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium:* przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

*Blister z folii Aluminium/Aluminium:* brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

AuroDulox, 60 mg:

*Blister z folii PVC/PVDC/Aluminium:* Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Blister z folii Aluminium/Aluminium:* Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium

Blistry z folii Aluminium/Aluminium

AuroDulox, 30 mg: dostępny jest w blisterach w opakowaniach po 7, 28 i 504 kapsułki dojelitowe, twarde.

AuroDulox, 60 mg: dostępny jest w blisterach w opakowaniach po 28, 56 i 504 kapsułki dojelitowe, twarde.

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**

### **Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.**

ul. Sokratesa 13D lok. 27

01-909 Warszawa

Polska

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

AuroDulox, 30 mg: 25953

AuroDulox, 60 mg: 25954

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.07.2020

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.08.2020

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

02.06.2021