

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 30 mg kapsułki dojelitowe twarde
Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cymbalta 30 mg

Jedna kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka może zawierać do 56 mg sacharozy.

Cymbalta 60 mg

Jedna kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka może zawierać do 111 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa twarda.

Cymbalta 30 mg

Nieprzezroczysty, biały korpus z nadrukiem „30 mg” i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko z nadrukiem „9543”.

Cymbalta 60 mg

Nieprzezroczysty, zielony korpus z nadrukiem „60 mg” i nieprzezroczyste, niebieskie wieczko z nadrukiem „9542”.

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 Cymbalta 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, które sugerowałyby, 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, 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 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, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.

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 osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt Cymbalta 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 Cymbalta 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 wolno stosować produktu Cymbalta 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 Cymbalta należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego 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

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 Cymbalta z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować produktu Cymbalta w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem Cymbalta u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Epizody manii i napady padaczkowe

Produkt leczniczy Cymbalta 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 leczniczy Cymbalta 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 przelomu 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 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 rozpocząć 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. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek podano w punkcie 4.2.

Zespół serotoninowy

Tak jak w przypadku innych leków serotonergicznych, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory 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 serotonergicznych, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.

*Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)*

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cymbalta 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 pokazują, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu.

Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Cymbalta, 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, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo.

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

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

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Produktu leczniczego Cymbalta 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 długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego 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 selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), w tym duloksetynę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Hiponatremia

Podczas stosowania produktu Cymbalta zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana

zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.

Przerwanie leczenia:

Objawy odstawiennicze 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 produktem Cymbalta i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienniczych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta (patrz punkt 4.2).

Osoby w podeszłym wieku

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

Akatyzja, niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.

Produkty lecznicze zawierające duloksetynę

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

Zapalenie wątroby 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.

Sacharoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Cymbalta i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem Cymbalta (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 Cymbalta 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 Cymbalta z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpсихotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Substancje działające na receptory serotoninergiczne: W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Cymbalta i leków serotoninergicznych, 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 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 Cymbalta 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*.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę

Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H₂: Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi 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

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3).

Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

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

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

Produkt leczniczy Cymbalta można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobiетom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia znajdą w ciąży 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 Cymbalta w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu Cymbalta 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 produkt leczniczy Cymbalta były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia.

b. Tabełaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 1: Objawy niepożądane

Ocena częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ 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 chorych na cukrzycę)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) ⁶	
<i>Zaburzenia psychiczne</i>				
	Bezsennaść Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu	Samobójcze myśli ^{5,7} Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Samobójcze zachowania ^{5,7} Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew ⁴	

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
	Niezwykłe sny			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Akatyzyja ⁷ Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niepokojnych nóg Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy ⁶ Drgawki ¹ Niepokój psychoruchowy ⁶ Objawy pozapiramidowe ⁶	
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra	
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
	Szumy w uszach ¹	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha		
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków		
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi ³ Nagłe zaczernienie-nie 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	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny oddech Mikroskopowe zapalenie jelita grubego ⁹	

Bardzo często	Często	Niezbym często	Rzadko	Bardzo rzadko
		połykania		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				
		Zapalenie wątroby ³ Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby ⁶ Żółtaczka ⁶	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Wrażliwość na światło Zwiększona tendencja do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona ⁶ Obrzęk naczynioruchowy ⁶	Zapalenie naczyń skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
	Ból mięśniowo-szkieletowy Kurcze mięśni	Sztwność mięśni Drganie 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 obrębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlektok Hiperprolaktynemia	
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Upadki ⁸ Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej ⁷ Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze		

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
		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	

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

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

³ Patrz punkt 4.4.

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

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

⁶ Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo.

⁷ Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo.

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

⁹ Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych.

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

c. Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA_{1c} był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA_{1c} w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie 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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

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

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

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: Produkt leczniczy Cymbalta 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 produktu Cymbalta 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 produktu leczniczego Cymbalta w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego.

Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) (w tym z emocjonalnymi i somatycznymi objawami depresji) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych produktem Cymbalta w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt Cymbalta 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 produktu leczniczego Cymbalta w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej produkt Cymbalta w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano produkt Cymbalta w dawce 60 mg raz na dobę wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo ($p=0,004$) pod względem pierwszorzędowego 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 produktem Cymbalta w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z depresją były szczególnie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja produktu Cymbalta w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej.

Zaburzenia lękowe uogólnione: Wykazano statystycznie istotną przewagę produktu Cymbalta 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 produktem Cymbalta w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była większa w grupie pacjentów przyjmujących produkt Cymbalta niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano porównywalną skuteczność produktu Cymbalta 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 produktu leczniczego Cymbalta, zostali przyporządkowani do grupy otrzymującej produkt Cymbalta lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano produkt Cymbalta 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 produkt Cymbalta i 42% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

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

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej: Skuteczność produktu Cymbalta w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo i stałych dawek produktów leczniczych. Badania objęły dorosłych pacjentów (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból w neuropatii cukrzycowej występował od co najmniej 6 miesięcy. Z 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 produkt Cymbalta 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 produktu Cymbalta 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu w okresie 24 godzin, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, *Brief Pain Inventory*).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania duloksetyny u pacjentów w wieku poniżej 7 lat.

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

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

okresie 10 tygodni ostrej fazy leczenia. U dwóch pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę po zakończeniu ostrej fazy, obserwowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny w fazie przedłużenia leczenia. Nie ustalono wniosku dotyczącego całkowitego stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 4.8).

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cymbalta 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.

Biotransformacja: Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, zaś jej metabolity są wydalane głównie w moczu. Zarówno cytochrom P450-2D6, jak i 1A2 katalizują powstawanie dwóch głównych metabolitów: glukuronidu sprzężonego z 4-hydroksyduloksetyną i siarczanu sprzężonego z 5-hydroksy-6-metoksyduloksetyną. Na podstawie badań *in vitro* uważa się, że metabolity duloksetyny obecne w krwioobiegach są farmakologicznie nieaktywne. Nie przeprowadzono szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów, u których występuje mała aktywność enzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe.

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

Szczególne populacje

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

Wiek: Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadnić dostosowanie dawki. Ogólnie zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku leczenia 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.

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

Dzieci i młodzież: Farmakokinetyka duloksetyny po doustnym podaniu dawki od 20 do 120 mg raz na dobę u dzieci 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 wielojądrazte 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:

Hypromeloza

Octano-bursztynian hypromelozy

Sacharoza

Granulki cukrowe

Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsulki:

Cymbalta 30 mg

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Tusz zielony jadalny

Jadalny zielony tusz zawiera:
Syntetyczny czarny tlenek żelaza (E172)
Syntetyczny żółty tlenek żelaza (E172)
Glikol propylenowy
Szelak

Cymbalta 60 mg

Żelatyna
Sodu laurylosiarczan
Tytanu dwutlenek (E171)
Indygotyna (E132)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tusz biały jadalny

Jadalny biały tusz zawiera:
Tytanu dwutlenek (E171)
Glikol propylenowy
Szelak
Powidon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorku winylu (PVC), polietylenu (PE) i polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE), pokryte folią aluminiową.

Cymbalta 30 mg

Produkt leczniczy Cymbalta 30 mg dostępny jest w opakowaniach po 7, 28 i 98 kapsulek dojelitowych twardych.

Cymbalta 60 mg

Produkt leczniczy Cymbalta 60 mg dostępny jest w opakowaniach po 28, 56, 84 i 98 kapsułek dojelitowych twardych oraz w opakowaniach zbiorczych po 100 (5 opakowań po 20) i 500 (25 opakowań po 20) kapsułek dojelitowych twardych.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/296/001
EU/1/04/296/002
EU/1/04/296/003
EU/1/04/296/004
EU/1/04/296/005
EU/1/04/296/006
EU/1/04/296/007
EU/1/04/296/008
EU/1/04/296/009

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 grudnia 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 czerwca 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.
Avda. de la Industria Nº 30,
28108 Alcobendas
Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 30 mg kapsułki dojelitowe twarde
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek dojelitowych twardej
7 kapsułek dojelitowych twardej
98 kapsułek dojelitowych twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/296/001 (28 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/296/006 (7 kapsułek dojelitowych twardych)

EU/1/04/296/009 (98 kapsułek dojelitowych twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Cymbalta 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
kapsułki dojelitowe twarde 30 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 30 mg kapsułki dojelitowe twarde
Duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 60 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde.
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 kapsułek dojelitowych twardych
56 kapsułek dojelitowych twardych
84 kapsułki dojelitowe twarde
98 kapsułek dojelitowych twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/296/002 (28 kapsulek dojelitowych twardych)

EU/1/04/296/003 (84 kapsułki dojelitowe twarde)

EU/1/04/296/004 (98 kapsulek dojelitowych twardych)

EU/1/04/296/005 (56 kapsulek dojelitowych twardych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cymbalta 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZBIORCZE – WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 60 MG (bez „blue box”)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde.
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

20 kapsulek dojelitowych twardych. Składniki opakowania zbiorczego nie mogą być sprzedawane oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/296/007 (500 kapsułek dojelitowych twardych) (25 opakowań po 20)

EU/1/04/296/008 (100 kapsułek dojelitowych twardych) (5 opakowań po 20)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Cymbalta 60 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE ZBIORCZE – ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE ZAWIERAJĄCE
KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 60 MG (z „blue box”)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: 500 (25 opakowań po 20) kapsułek dojelitowych twardej
Opakowanie zbiorcze: 100 (5 opakowań po 20) kapsułek dojelitowych twardej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/04/296/007 (500 kapsułek dojelitowych twardych) (25 opakowań po 20)

EU/1/04/296/008 (100 kapsułek dojelitowych twardych) (5 opakowań po 20)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Cymbalta 60 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
kapsułki dojelitowe twarde 60 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde.
Duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cymbalta 30 mg kapsułki dojelitowe twarde

Cymbalta 60 mg kapsułki dojelitowe twarde

Duloksetyna (w postaci chlorowodoru)

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cymbalta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cymbalta
3. Jak stosować lek Cymbalta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cymbalta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cymbalta i w jakim celu się go stosuje

Cymbalta zawiera substancję czynną duloksetynę. Cymbalta zwiększa stężenie serotoniny i noradrenaliny w układzie nerwowym.

Lek Cymbalta wskazany jest u dorosłych w leczeniu:

- depresji,
- zaburzeń lękowych uogólnionych (przewlekłe uczucie lęku lub nerwowość),
- bólu w neuropatii cukrzycowej (opisywanego zwykle jako palący, przeszywający, kłujący, rwący lub ból porównywany do porażenia prądem. W określonej części ciała może nastąpić utrata czucia, lub wystąpić mogą odczucia dotyku, ciepła lub chłodu, a nacisk może wywoływać ból).

U większości osób z depresją lub lękiem lek Cymbalta zaczyna działać w ciągu dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia, jednak może to potrwać od 2 do 4 tygodni zanim nastąpi poprawa. Jeśli po upływie tego czasu nie nastąpiła poprawa należy zwrócić się do lekarza. Nawet jeżeli nastąpi poprawa stanu pacjenta, lekarz może zalecić kontynuowanie przyjmowania leku Cymbalta, aby zapobiec nawrotowi depresji lub lęku.

U osób z bólem w neuropatii cukrzycowej poprawa stanu może nastąpić po kilku tygodniach. Należy zwrócić się do lekarza, jeśli poprawa nie nastąpiła po upływie 2 miesięcy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cymbalta

Kiedy nie stosować leku Cymbalta

- jeśli pacjent ma uczulenie na duloksetynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba nerek.
- jeśli pacjent przyjmuje lub w ciągu ostatnich 14 dni przyjmował inny lek, będący inhibitorem monoaminooksydazy (MAO) (patrz „Lek Cymbalta a inne leki”).

- jeśli pacjent przyjmuje fluwoksaminę, która jest przeważnie stosowana w leczeniu depresji, cyprofloksacynę lub enoksacynę, leki, które są stosowane w leczeniu niektórych zakażeń.
 - jeśli pacjent przyjmuje inne leki zawierające duloksetynę (patrz „Lek Cymbalta a inne leki”).
- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi lub choroba serca. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien przyjmować lek Cymbalta.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Poniżej wymieniono kilka przyczyn, z powodu których nie można zastosować leku Cymbalta u pacjenta. Pacjent przed przyjęciem leku Cymbalta powinien poinformować lekarza, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- przyjmowanie innych leków przeciwdepresyjnych (patrz „Lek Cymbalta a inne leki”).
- przyjmowanie leków ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- choroba nerek.
- występowanie w przeszłości napadów padaczkowych.
- występowanie obecnie lub w przeszłości epizodów manii.
- choroba afektywna dwubiegunowa.
- choroby oczu, takie jak określony rodzaj jaskry (podwyższone ciśnienie w oku).
- zaburzenia krzepnięcia w przeszłości (skłonność do powstawania siniaków).
- ryzyko wystąpienia zmniejszonego stężenia sodu (na przykład podczas przyjmowania leków moczopędnych, zwłaszcza przez osoby w wieku podeszłym).
- przyjmowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie wątroby.
- przyjmowanie innych leków zawierających duloksetynę (patrz „Lek Cymbalta a inne leki”).

Cymbalta może wywoływać uczucie niepokoju lub niemożność spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. W przypadku wystąpienia takich objawów, należy poinformować o tym lekarza.

Myśli samobójcze i pogłębiająca się depresja lub stany lękowe

Depresja i (lub) stany lękowe mogą przyczynić się do wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. Mogą się one nasilić po rozpoczęciu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ musi upłynąć trochę czasu, zazwyczaj dwa tygodnie lub dłużej, zanim leki zaczną działać. Myśli te mogą nasilić się:

- u pacjentów, u których wcześniej występowały myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu.
- u młodych dorosłych. Dane z badań klinicznych wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u dorosłych w wieku poniżej 25 lat z chorobami psychicznymi, którzy byli leczeni lekami przeciwdepresyjnymi.

W przypadku wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela o stanie depresyjnym lub lękowym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki dla pacjenta. Można również zapytać o ich opinię, czy stan depresyjny lub lękowy nie nasilił się, a zmiany w zachowaniu nie budzą niepokoju.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Zazwyczaj lek Cymbalta nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. U pacjentów w wieku poniżej 18 lat, którzy przyjmują leki z tej grupy, występuje większe ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak próby samobójcze, myśli samobójcze i wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu). Jednakże, lekarz może zalecić stosowanie leku Cymbalta u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, jeżeli zdecyduje, że jest to dla nich korzystne. W przypadku wątpliwości w sytuacji, gdy lekarz zaleci stosowanie leku Cymbalta u pacjenta w wieku poniżej 18 lat, należy ponownie skontaktować się z lekarzem. Należy poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta w wieku poniżej 18 lat przyjmującego lek Cymbalta wystąpi którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych lub jego nasilenie. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania leku Cymbalta w tej grupie wiekowej, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Lek Cymbalta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Duloksetyna, główny składnik leku Cymbalta, występuje także w innych lekach stosowanych w leczeniu innych chorób:

- bólu w neuropatii cukrzycowej, depresji, lęku i nietrzymania moczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych leków. Pacjent powinien skonsultować z lekarzem, jeśli przyjmuje inne leki zawierające duloksetynę.

Lekarz zdecyduje, czy można przyjmować lek Cymbalta jednocześnie z innymi lekami. **Nie należy zaczynać lub przerywać stosowania innych leków, w tym leków sprzedawanych bez recepty i preparatów ziołowych bez skontaktowania się z lekarzem.**

Należy poinformować lekarza w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z wymienionych poniżej leków:

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): Nie należy przyjmować leku Cymbalta jednocześnie z innym lekiem przeciwdepresyjnym, zwanym inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO) lub w krótkim odstępie czasu (w ciągu 14 dni) po zaprzestaniu stosowania IMAO. Przykłady IMAO to moklobemid (lek przeciwdepresyjny) oraz linezolid (antybiotyk). Jednoczesne przyjmowanie IMAO z wieloma lekami wydawanymi na receptę, w tym z lekiem Cymbalta, może powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Po odstawieniu IMAO musi upłynąć przynajmniej 14 dni zanim rozpocznie się przyjmowanie leku Cymbalta. Zanim zaczniesz przyjmowanie IMAO musi upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia leku Cymbalta.

Leki powodujące senność: Lekami tymi mogą być leki wydawane na receptę, np. benzodiazepiny, silne leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital i leki przeciwhistaminowe.

Leki zwiększające stężenie serotoniny: Tryptany, tramadol, tryptofan, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna i fluoksetyna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny (np. wenlafaksyna), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. klomipramina, amitryptylina), petydyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) i IMAO (np. moklobemid i linezolid). Leki te zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów podczas stosowania tych leków jednocześnie z lekiem Cymbalta, należy skontaktować się z lekarzem.

Doustne leki przeciwzakrzepowe lub leki przeciwplytkowe: Leki, które rozrzedzają krew lub zapobiegają krzepnięciu krwi. Leki te mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.

Stosowanie leku Cymbalta z jedzeniem, pić i alkoholem

Lek Cymbalta można przyjmować w czasie posiłków lub między posiłkami. Należy zachować ostrożność, spożywając alkohol podczas przyjmowania leku Cymbalta.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli:

- podczas stosowania leku Cymbalta zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę. Pacjentka może przyjmować lek Cymbalta dopiero po omówieniu z lekarzem spodziewanych korzyści z leczenia i możliwego zagrożenia dla nienarodzonego dziecka.

Pacjentka powinna poinformować położną i (lub) lekarza o przyjmowaniu leku Cymbalta. Stosowanie w trakcie ciąży podobnych leków (selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny) może zwiększać ryzyko ciężkiego stanu u dzieci, nazywanego przetrwałym

nadciśnieniem płucnym noworodków, powodującego szybszy oddech u dziecka i sinicę. Takie objawy występują zwykle w ciągu pierwszych 24 godzin po urodzeniu. Jeśli pacjentka stwierdzi ich wystąpienie u swojego dziecka, powinna natychmiast skontaktować się z położną i (lub) lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Cymbalta pod koniec trwania ciąży, takie objawy mogą wystąpić u jej dziecka w chwili urodzenia. Zwykle występują w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu. Objawy mogą obejmować wiotkość mięśni, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, problemy z oddychaniem i napady drgawek. Jeśli pacjentka stwierdzi wystąpienie któregokolwiek z tych objawów lub martwi ją stan zdrowia dziecka, powinna zwrócić się do lekarza lub położnej z prośbą o pomoc.

- Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli karmi piersią. Nie jest zalecane stosowanie leku Cymbalta w okresie karmienia piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Cymbalta może powodować senność lub zawroty głowy. Pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, zanim nie pozna swojej reakcji na lek Cymbalta.

Lek Cymbalta zawiera sacharozę

Cymbalta zawiera **sacharozę**. Jeśli lekarz wcześniej stwierdził u pacjenta nietolerancję na niektóre cukry, przed rozpoczęciem stosowania leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek Cymbalta

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Cymbalta przyjmuje się doustnie. Kapsułkę należy połykać w całości popijając wodą.

Leczenie depresji i bólu w neuropatii cukrzycowej

Zwykle stosowana dawka leku Cymbalta to 60 mg przyjmowane raz na dobę. Jednakże, lekarz zaleci dawkę odpowiednią dla każdego pacjenta.

Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych

Zwykle stosowana dawka początkowa leku Cymbalta to 30 mg raz na dobę. U większości pacjentów dawka jest następnie zwiększana do 60 mg raz na dobę. Jednakże, lekarz zaleci odpowiednią dawkę dla każdego pacjenta. Dawka może być zwiększona aż do 120 mg w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Przyjmowanie leku Cymbalta codziennie o tej samej porze dnia pomoże pamiętać o jego zażyciu.

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować lek Cymbalta. Nie należy przerywać stosowania leku Cymbalta lub zmieniać stosowanej dawki bez konsultacji z lekarzem. Istotne jest właściwe leczenie choroby, aby pacjent poczuł się lepiej. W przypadku braku leczenia stan pacjenta może się utrzymywać, a także może się nasilić i stać się trudny do leczenia.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cymbalta

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Cymbalta należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Objawy przedawkowania to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy (rzadko występująca reakcja, która może powodować uczucie nadmiernego zadowolenia, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, niepokój, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni), drgawki, wymioty i szybka akcja serca.

Pominięcie zastosowania leku Cymbalta

W przypadku pominięcia dawki należy zażyć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak nadejdzie pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć opuszczoną dawkę i zażyć pojedynczą dawkę jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nie należy zażywać większej dawki dobowej leku Cymbalta niż zalecił lekarz.

Przerwanie stosowania leku Cymbalta

Nawet w przypadku odczucia poprawy NIE NALEŻY przerywać stosowania kapsułek bez porozumienia się z lekarzem. Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent nie musi już stosować leku Cymbalta, zaleci zmniejszanie stosowanej dawki przez co najmniej 2 tygodnie.

U niektórych pacjentów, którzy nagle przerywają stosowanie leku Cymbalta, mogą wystąpić objawy, takie jak:

- zawroty głowy, uczucie mrowienia podobne do klucia szpilkami lub igłami lub wrażenie porażenia prądem (szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (realistyczne sny, koszmary senne, trudności w zasypianiu), zmęczenie, senność, niepokój lub pobudzenie, lęk, nudności lub wymioty, drżenie, bóle głowy, ból mięśni, drażliwość, biegunka i nadmierna potliwość lub zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika.

Objawy te zazwyczaj nie są poważne i ustępują w ciągu kilku dni. Jeśli jednak są uciążliwe, należy skontaktować się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zwykle łagodne lub umiarkowane i zazwyczaj ustępują po kilku tygodniach.

Bardzo często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy, senność
- nudności, suchość w jamie ustnej

Często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 osób)

- brak apetytu
- zaburzenia snu, pobudzenie, zmniejszony popęd płciowy, lęk, trudność lub niemożność osiągnięcia orgazmu, niezwykle sny
- zawroty głowy, uczucie spowolnienia, drżenie mięśni, zdrętwienie, w tym zdrętwienie, uczucie klucia lub mrowienie skóry
- niewyraźne widzenie
- szumy w uszach (słyszenie dźwięku w uszach przy braku zewnętrznego źródła dźwięku)
- uczucie kołatania serca
- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie twarzy
- wzmożone ziewanie
- zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty, zgaga lub niestrawność, wiatry
- zwiększone pocenie, wysypka (swędząca)
- ból mięśni, kurcze mięśni
- bolesne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu
- problem z uzyskaniem erekcji, zmiany w ejakulacji
- upadki (zwłaszcza u osób w podeszłym wieku), zmęczenie
- zmniejszenie masy ciała

U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z depresją, leczonych tym lekiem obserwowano zmniejszenie masy ciała po rozpoczęciu przyjmowania leku. Po 6 miesiącach leczenia masa ciała

zwiększała się i wyrównywała z tą obserwowaną u innych dzieci i nastolatków w tym samym wieku i tej samej płci.

Niezbyt często zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 osób)

- zapalenie gardła powodujące chrypkę
- myśli samobójcze, trudności z zasypianiem, zgrzytanie zębami, dezorientacja, brak motywacji
- nagłe mimowolne ruchy lub drganie mięśni, uczucie niepokoju lub niemożność spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu, zdenerwowanie, zaburzenia koncentracji, zaburzenia smaku, trudności w kontrolowaniu ruchów, np. brak koordynacji lub niezamierzone ruchy mięśni, zespół niespokojnych nóg, pogorszona jakość snu
- rozszerzenie źrenic (ciemny środkowy punkt oka), problemy ze wzrokiem
- zawroty głowy, zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika, ból ucha
- szybkie i (lub) niemiernie bicie serca
- omdlenia, zawroty głowy, uczucie pustki w głowie lub omdlenia przy wstawaniu, uczucie zimna w palcach rąk i (lub) stóp
- ucisk w gardle, krwawienie z nosa
- wymioty z krwią lub czarny, smolisty kał, zapalenie żołądka i jelit, odbijanie się treści żołądkowej, trudności w połykaniu
- zapalenie wątroby, które może powodować ból brzucha i zażółcenie skóry lub białkówki oka
- nocne pocenie się, pokrzywka, zimne poty, wrażliwość na światło słoneczne, zwiększona tendencja do powstawania siniaków
- sztywność i drganie mięśni
- trudność lub niemożność oddawania moczu, trudność w rozpoczęciu oddawania moczu, potrzeba oddawania moczu w nocy, potrzeba oddawania moczu w ilości większej niż zazwyczaj, zmniejszenie ilości wydzielanego moczu
- nieprawidłowe krwawienie z pochwy, zaburzenia miesiączkowania, w tym nasilone, bolesne, nieregularne lub przedłużające się miesiączki, rzadko skąpe miesiączki lub brak miesiączki, ból jąder lub moszny
- ból w klatce piersiowej, uczucie zimna, pragnienie, dreszcze, uczucie gorąca, zaburzenia chodu
- zwiększenie masy ciała
- Cymbalta może wywoływać działania niepożądane, których nie jest się świadomym, takie jak zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych lub stężenia potasu we krwi, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, stężenia glukozy czy cholesterolu we krwi.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 1000 osób)

- ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu, zawroty głowy z opuchniętym językiem lub wargami, reakcje alergiczne.
- zmniejszenie czynności tarczycy, które może powodować zmęczenie lub zwiększenie masy ciała
- odwodnienie, małe stężenie sodu we krwi (zwłaszcza u osób w wieku podeszłym; objawami mogą być: zawroty głowy, osłabienie, stany splątania, uczucie senności, nadmiernego zmęczenia lub nudności, lub wymioty, cięższe objawy to omdlenia, drgawki oraz upadki), zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
- zachowania samobójcze, stan pobudzenia maniakalnego (nadmierna aktywność, gonitwa myśli i zmniejszona potrzeba snu), omamy, agresja i przejawy gniewu
- „zespół serotoninowy” (rzadko występująca reakcja, która może powodować wrażenie nadmiernego zadowolenia, senność, zaburzenia koordynacji ruchowej, niepokój, zwłaszcza ruchowy, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni), drgawki
- zwiększenie ciśnienia w oku (jaskra)
- kaszel, świsty oddechowe i duszność, z mogącą wystąpić jednocześnie gorączką
- zapalenie jamy ustnej, jasnoczerwona krew w kale, nieprzyjemny oddech, zapalenie jelita grubego (prowadzące do biegunki)
- niewydolność wątroby, żółte zabarwienie skóry lub białkówki oka (żółtaczka)

- zespół Stevensa-Johnsona (poważne schorzenie z owrzodzeniem skóry, jamy ustnej, oczu i narządów płciowych), ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy)
- skurcz mięśni żuchwy
- nieprawidłowy zapach moczu
- objawy menopauzy, nieprawidłowe wytwarzanie mleka u mężczyzn lub kobiet w gruczołach piersiowych.

Bardzo rzadko zgłaszane działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 osób)

- zapalenie naczyń krwionośnych skóry

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cymbalta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cymbalta

Substancją **czynną** leku jest duloksetyna.

Każda kapsułka zawiera 30 lub 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).

Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: hypromeloza, hypromelozy octano – bursztynian, sacharoza, granulki cukrowe, talk, tytanu dwutlenek (E171), trietylu cytrynian.

(Informacje dotyczące sacharozy, patrz koniec punktu 2)

Otoczka kapsułki: żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E171), indygotyna (E132), żółty tlenek żelaza (E172) (tylko w kapsułkach 60 mg) oraz tusz zielony jadalny (w kapsułkach 30 mg) lub tusz biały jadalny (w kapsułkach 60 mg).

Tusz zielony jadalny: syntetyczny czarny tlenek żelaza (E172), syntetyczny żółty tlenek żelaza (E172), glikol propylenowy, szelak.

Tusz biały jadalny: tytanu dwutlenek (E171), glikol propylenowy, szelak, powidon.

Jak wygląda lek Cymbalta i co zawiera opakowanie

Cymbalta to kapsułki dojelitowe twarde. Każda kapsułka leku Cymbalta zawiera peletki chlorowodoru duloksetyny pokryte warstwą chroniącą je przed działaniem soku żołądkowego.

Lek Cymbalta dostępny jest w dwóch dawkach: 30 mg i 60 mg.

Kapsułki o mocy 30 mg są niebiesko-białe i mają nadruk „30 mg” oraz kod „9543”.

Kapsułki o mocy 60 mg są niebiesko-zielone i mają nadruk „60 mg” oraz kod „9542”.

Lek Cymbalta 30 mg dostępny jest w opakowaniach po 7, 28 i 98 kapsułek dojelitowych twardych.
Lek Cymbalta 60 mg dostępny jest w opakowaniach po 28, 56, 84 i 98 kapsułek dojelitowych twardych oraz w opakowaniach zbiorczych zawierających 100 (5 opakowań po 20) i 500 (25 opakowań po 20) kapsułek dojelitowych twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia.

Wytwórca: Lilly S.A., Avda. De la Industria, 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania.

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Dista S.A..
Tel: + 34 91 623 17 32

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France SAS
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.