

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: sacharoza 8,6 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe twarde.

Nieprzezroczysta biała część dolna z nadrukiem „30 mg” i nieprzezroczysta niebieska część górna z nadrukiem „9543”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat do stosowania doustnego.

Dorośli

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 do 120 mg na dobę, w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz 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 leczenia (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jakkolwiek, należy zachować ostrożność stosując preparat u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny: 30 do 80 ml/min). Nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min; patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia:

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM należy stopniowo zmniejszać dawkę preparatu 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoamino oksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną i enoksacyną (tj. silnych inhibitorów CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów leczniczych powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5).

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

Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

Ciepłota i częstość akcji serca

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego

stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia jej metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie preparatu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. 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.

Stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z lekami przeciwdepresyjnymi. Szczególnie nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z selektywnymi, odwracalnymi inhibitorami IMAO.

*Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)*

Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

Depresja, myśli i zachowania samobójcze

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie jest wskazany w leczeniu depresji, ale jego substancja czynna (duloksetyna) występuje także jako lek przeciwdepresyjny. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, prób samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy. U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadzie 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 produktów leczniczych 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.

Zanotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć lub objawów depresji. Jeżeli w trakcie stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, u pacjenta wystąpi pobudzenie lub objawy depresji, należy zapewnić poradę lekarza specjalisty, ponieważ depresja jest poważnym stanem chorobowym. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu stosowania leków przeciwdepresyjnych, zalecane jest stopniowe odstawienie preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie prowadzono badań klinicznych z zastosowaniem duloksetyny u dzieci. Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie powinien być stosowany 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. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania preparatu u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Krwotok

Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica lub 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/norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Niedobór sodu we krwi (hiponatremia)

Podczas stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, szczególnie u osób w podeszłym wieku, rzadko zgłaszano wystąpienie niedoboru sodu we krwi (hiponatremię). 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. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion – SIADH).

Przerwanie leczenia:

Objawy odstawienne 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 preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawienych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu leczniczego, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę preparatu. 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).

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku 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 epizodów dużej depresji, a także wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych preparatów.

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (> 10 razy w porównaniu z wartościami prawidłowymi), 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 przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Sacharoza

Twarde kapsułki dojelitowe DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 lekami i inne rodzaje interakcji

Leki 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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

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

W przypadku selektywnych, odwracalnych inhibitorów IMAO takich jak moklobemid, ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego jest mniejsze. Nie zaleca się jednak jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i selektywnych, odwracalnych inhibitorów IMAO (patrz punkt 4.4).

Zespół serotoninowy: w rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) (np. paroksetyna, fluoksetyna) i leki działające na receptory serotoninerгіczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i serotoninerгіcznych leków przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny, leków trójpierścieniowych, np. klomipraminy i amitriptyliny, preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), wenlafaksyny lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu.

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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 produkty lecznicze steroidowe: wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Preparaty przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. 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.

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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

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 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest 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.

Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninergetyczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 zajmą w ciążę bądź zamierzają zajść w ciążę.

Karmienie piersią

W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono, że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobową w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki

(patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania produktu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, w przypadku wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

W Tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. W badaniach wzięło udział 6828 pacjentów (4199 otrzymywało duloksetynę, 2629 otrzymywało placebo).

Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej, przyjmujących preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy.

Tabela 1: Objawy niepożądane

Ocena częstości: 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 ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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	Częstość nie jest znana
<i>Badania diagnostyczne</i>					
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Ból głowy (14,3%) Senność (10,7%) Zawroty głowy (10,2%)	Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Nerwowość Zaburzenia uwagi Letarg Zaburzenie smaku Dyskineza	Drgawki ¹		Zespół serotoninowy Objawy pozapiramidowe Akatyzya Niepokój psychoruchowy

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		Zespół niespokojnych nóg Pogorszenie jakości snu			
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenie widzenia	Jaskra		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szumy w uszach ¹	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha			
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Nudności (24,3%) Suchość w jamie ustnej (12,8%)	Zaparcie Biegunka Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie żołądka	Zapalenie jamy ustnej Nieprzyjemny oddech Obecność świeżej krwi w kale		Krwotok z przewodu pokarmowego
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Zatrzymanie moczu Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>					
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Wrażliwość na światło			Obrzęk naczynioruchowy Zespół Stevensa-Johnsona

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		Zwiększona tendencja do powstawania siniaków			
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Ból mięśniowo-szkieletowy Sztwność mięśni Kurcze mięśni	Drganie mięśni	Szczękościsk		
<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)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
		Zapalenie krtani			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi Uczucie zimna w kończynach Niedociśnienie ortostatyczne ² Omdlenia ²			Nadciśnienie tętnicze Przełom nadciśnieniowy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
	Zmęczenie Ból brzucha	Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Uczucie gorąca Zaburzenia chodu			Ból w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
			Zespół nadwrażliwości Reakcja anafilaktyczna		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
		Zwiększenie aktywności enzymów (AlAT, AspAT,			Żółtaczka Niewydolność wątroby

Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		fosfataza alkaliczna) Zapalenie wątroby ³ Ostre uszkodzenie wątroby			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					
	Zaburzenia erekcji	Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja Zaburzenia seksualne Krwotok w obrębie dróg rodnych	Objawy menopauzy		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
	Bezsenna Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Niezwyczajne sny	Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew ⁴		Samobójcze myśli ⁵ Samobójcze zachowania ⁵

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).

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia sennie), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów leczniczych 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 preparatu, 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 nieznacznie zmniejszenie tych parametrów.

Elektrokardiogram wykonano u 528 pacjentów leczonych duloksetyną oraz u 205 pacjentów otrzymujących placebo biorących udział w 13-tygodniowych badaniach klinicznych dotyczących leczenia bólu w neuropatii cukrzycowej. 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.

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 preparatów, 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 leczniczego 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

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 poziomu serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

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 zwiększeniu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.

Skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach z podwójnie ślepą próbą z zastosowaniem placebo i stałych dawek preparatów. Badania objęły dorosłych pacjentów (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból neuropatyczny występował od co najmniej 6 miesięcy. Z badań wyłączono pacjentów, u których spełnione zostały kryteria diagnostyczne epizodu depresji dużej. Głównym kryterium oceny badanych parametrów był średni tygodniowy wskaźnik przeciętnego nasilenia bólu w ciągu doby, mierzonych w 11-punktowej skali Likerta i zapisywanych codziennie przez uczestników w dzienniku pacjenta.

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U niektórych pacjentów działanie to ujawniało się już w pierwszym tygodniu

leczenia. Różnice stopnia złagodzenia bólu między dwiema grupami stosującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65% pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły odpowiednio 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o 50% lub więcej) analizowano w zestawieniu ze zgłoszeniami pacjentów o senności odczuwanej w okresie leczenia. Wśród pacjentów, którzy nie odczuwali senności, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 47% przyjmujących duloksetynę i 27% otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 60% przyjmujących duloksetynę i 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, osiągnięcie takiego efektu w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długoterminowym, niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania produktu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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*).

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.

Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym; 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. U ludzi duloksetyna wiąże się z białkami osocza o około 96%. Duloksetyna wiąże się zarówno z albuminą, jak i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie duloksetyny z białkami.

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

Okres półtrwania duloksetyny po podaniu doustnym 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 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 preparatu 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 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.

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 wielojądrzaste komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była większa 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).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Hypromeloza
Octano-bursztynian hypromelozy
Sacharoza
Granulki cukrowe
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki:

30 mg:

żelatyna

sodu laurylosiarczan

tytanu dwutlenek (E171)

indygokarmin (E132)

tusz zielony jadalny

Jadalny zielony tusz zawiera:

syntetyczny czarny tlenek żelaza (E172)

syntetyczny żółty tlenek żelaza (E172)

glikol propylenowy

szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

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 (PCW), polietylenu (PE) i polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE), pokryte folią aluminiową.

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg dostępny jest w opakowaniach po 7, 28 i 98 kapsulek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/471/003-005

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

8 października 2008

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: sacharoza 17,2 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe twarde.

Nieprzezroczysta zielona część dolna z nadrukiem „60 mg” i nieprzezroczysta niebieska część górna z nadrukiem „9542”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Preparat do stosowania doustnego.

Dorośli

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 do 120 mg na dobę, w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz 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 leczenia (patrz punkt 5.1).

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest zalecane dostosowanie dawkowania u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jakkolwiek, należy zachować ostrożność stosując preparat u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież:

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.3 i 5.2).

Niewydolność nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki preparatu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny: 30 do 80 ml/min). Nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min; patrz punkt 4.3).

Przerwanie leczenia:

Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM należy stopniowo zmniejszać dawkę preparatu 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5).

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

Nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w skojarzeniu z fluwoksaminą, ciprofloksacyną i enoksacyną (tj. silnych inhibitorów CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych preparatów 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 preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.

Ciepłota i częstota akcji serca

U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego

stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia jej metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie preparatu (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. 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.

Stosowanie z lekami przeciwdepresyjnymi

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z lekami przeciwdepresyjnymi. Szczególnie nie jest zalecane jednoczesne stosowanie z selektywnymi, odwracalnymi inhibitorami IMAO.

*Ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)*

Podczas jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z preparatami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane.

Depresja, myśli i zachowania samobójcze

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie jest wskazany w leczeniu depresji, ale jego substancja czynna (duloksetyna) występuje także jako lek przeciwdepresyjny. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania myśli samobójczych, prób samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy. U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadzie 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 produktów leczniczych 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.

Zanotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów i zdrowych ochotników w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć lub objawów depresji. Jeżeli w trakcie stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, u pacjenta wystąpi pobudzenie lub objawy depresji, należy zapewnić poradę lekarza specjalisty, ponieważ depresja jest poważnym stanem chorobowym. Jeżeli zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu stosowania leków przeciwdepresyjnych, zalecane jest stopniowe odstawienie preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Nie prowadzono badań klinicznych z zastosowaniem duloksetyny u dzieci. Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM nie powinien być stosowany 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. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania preparatu u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Krwotok

Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica lub krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI). Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.

Niedobór sodu we krwi (hiponatremia)

Podczas stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, szczególnie u osób w podeszłym wieku, rzadko zgłaszano wystąpienie niedoboru sodu we krwi (hiponatremię). 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. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion – SIADH).

Przerwanie leczenia:

Objawy odstawienne 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 preparatem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu leczniczego, a także od tempa zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane objawy przedstawiono w punkcie 4.8. Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę preparatu. 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).

Aktyzja/niepokój psychoruchowy

Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem aktyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku 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 epizodów dużej depresji, a także wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych preparatów.

Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (> 10 razy w porównaniu z wartościami prawidłowymi), 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 przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.

Sacharoza

Twarde kapsułki dojelitowe DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 lekami i inne rodzaje interakcji

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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym).

Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO): ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego, nie należy stosować preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3).

W przypadku selektywnych, odwracalnych inhibitorów IMAO takich jak moklobemid, ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego jest mniejsze. Nie zaleca się jednak jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i selektywnych, odwracalnych inhibitorów IMAO (patrz punkt 4.4).

Zespół serotoninowy: w rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy (SSRI) (np. paroksetyna, fluoksetyna) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i serotoninergicznych leków przeciwdepresyjnych, takich jak selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotonininy, leków trójpierścieniowych, np. klomipraminy i amitryptyliny, preparatów zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), wenlafaksyny lub tryptanów, tramadolu, petydyny i tryptofanu.

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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 produkty lecznicze steroidowe: wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo*.

Preparaty przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne: Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatekcyjnych, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. 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 H_2 : 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.

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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3).

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 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak jest 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. Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninergetyczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobiety należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia znajdą się 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 preparatu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas stosowania produktu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów mechanicznych czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, w przypadku wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

W Tabeli 1 przedstawiono objawy niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. W badaniach wzięło udział 6828 pacjentów (4199 otrzymało duloksetynę, 2629 otrzymało placebo).

Najczęściej obserwowanymi objawami niepożądanymi u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej, przyjmujących preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy.

Tabela 1: Objawy niepożądane

Ocena częstości: 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 ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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	Częstość nie jest znana
<i>Badania diagnostyczne</i>					
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi		
<i>Zaburzenia serca</i>					
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków			
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>					
Ból głowy (14,3%) Senność (10,7%) Zawroty głowy (10,2%)	Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Nerwowość Zaburzenia uwagi Letarg Zaburzenie smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg	Drgawki ¹		Zespół serotoninowy Objawy pozapiramidowe Akatyza Niepokój psychoruchowy

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		Pogorszenie jakości snu			
<i>Zaburzenia oka</i>					
	Niewyraźne widzenie	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenie widzenia	Jaskra		
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>					
	Szumy w uszach ¹	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha			
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>					
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>					
Nudności (24,3 %) Suchość w jamie ustnej (12,8 %)	Zaparcie Biegunka Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie żołądka	Zapalenie jamy ustnej Nieprzyjemny oddech Obecność świeżej krwi w kale		Krwotok z przewodu pokarmowego
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>					
		Zatrzymanie moczu Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu		
<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			Obrzęk naczyń naczynioruchowy Zespół Stevensa-Johnsona

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		siniaków			
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					
	Ból mięśniowo-szkieletowy Szttywność mięśni Kurcze mięśni	Drganie mięśni	Szczękościsk		
<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)
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>					
		Zapalenie krtani			
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>					
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi Uczucie zimna w kończynach Niedociśnienie ortostatyczne ² Omdlenia			Nadciśnienie tętnicze Przełom nadciśnieniowy
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>					
	Zmęczenie Ból brzucha	Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Uczucie gorąca Zaburzenia chodu			Ból w klatce piersiowej
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>					
			Zespół nadwrażliwości Reakcja anafilaktyczna		
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>					
		Zwiększenie aktywności enzymów (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Zapalenie			Żółtaczka Niewydolność wątroby

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nie jest znana
		wątroby ³ Ostre uszkodzenie wątroby			
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>					
	Zaburzenia erekcji	Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja Zaburzenia seksualne Krwotok w obrębie dróg rodnych	Objawy menopauzy		
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					
	Bezsennaść Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Niezwyczajne sny	Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew ⁴		Samobójcze zachowania ⁵ Samobójcze myśli ⁵

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).

Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagle) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia senne), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy.

Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów leczniczych 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 preparatu, 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 nieznacznie zmniejszenie tych parametrów.

Elektrokardiogram wykonano u 528 pacjentów leczonych duloksetyną oraz u 205 pacjentów otrzymujących placebo biorących udział w 13-tygodniowych badaniach klinicznych dotyczących

leczenia bólu w neuropatii cukrzycowej. 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.

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 preparatów, 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 leczniczego 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

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 poziomu serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.

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 zwiększeniu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.

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

W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę i 60 mg dwa razy na dobę, w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. U niektórych pacjentów działanie to ujawniało się już w pierwszym tygodniu leczenia. Różnice stopnia złagodzenia bólu między dwiema grupami stosującymi badany produkt leczniczy nie były istotne. Zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 30% zgłosiło około 65%

pacjentów leczonych duloksetyną i 40% pacjentów przyjmujących placebo. Odsetki pacjentów, którzy zgłosili zmniejszenie nasilenia bólu o co najmniej 50% wynosiły odpowiednio 50% i 26%. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej (zmniejszenie nasilenia bólu o 50% lub więcej) analizowano w zestawieniu ze zgłoszeniami pacjentów o senności odczuwanej w okresie leczenia. Wśród pacjentów, którzy nie odczuwali senności, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 47% przyjmujących duloksetynę i 27% otrzymujących placebo. Wśród pacjentów, którzy odczuwali senność, odpowiedź kliniczną stwierdzono u 60% przyjmujących duloksetynę i 30% otrzymujących placebo. Jeżeli po 60 dniach leczenia u pacjenta nie nastąpiło zmniejszenie nasilenia bólu o 30%, osiągnięcie takiego efektu w ciągu dalszego leczenia było mało prawdopodobne.

W otwartym, długoterminowym niekontrolowanym badaniu u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po 8 tygodniach stosowania produktu DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg raz na dobę, redukcja bólu utrzymywała się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego bólu w okresie 24 godzin, będące częścią skróconego inwentarza bólu (ang. *Brief Pain Inventory*).

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.

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

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

Okres półtrwania duloksetyny po podaniu doustnym 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 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 preparatu 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 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.

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 wielojądrzaste komórki, którym nie towarzyszyły inne zmiany histopatologiczne. Nie jest znany mechanizm powstawania zmian ani ich znaczenie kliniczne. U samic myszy otrzymujących duloksetynę przez 2 lata częstość występowania gruczolaków i raków wątroby była większa 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).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Hypromeloza

Octano-bursztynian hypromelozy

Sacharoza

Granulki cukrowe

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki:

60 mg:

żelatyna

sodu laurylosiarczan

tytanu dwutlenek (E171)

indygokarmin (E132)

żółty tlenek żelaza (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 przy przechowywaniu

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 (PCW), polietylenu (PE) i polichlorotrifluoroetylenu (PCTFE), pokryte folią aluminiową.

Preparat DULOXETINE BOEHRINGER-INGELHEIM 60 mg dostępny jest w opakowaniach po 28 i 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/471/011-012

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

8 października 2008

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.
Avda. de la Industria N° 30,
28108 Alcobendas
Madryt
Hiszpania

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

• WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Nie dotyczy.

• INNE WARUNKI

System bezpieczeństwa farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 5.2 z kwietnia 2009r, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 0 z 24 kwietnia 2009r Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane zostaną nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

Okresowe Raporty o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego

Cykl składania Okresowego Raportu o Bezpieczeństwie Produktu Leczniczego Duloxetine Boehringer Ingelheim będzie odpowiadał cyklowi dla produktu Ariclaime, dopóki nie zostanie określony w inny sposób.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE KAPSUŁKI DOJELITOWE TWARDE 30 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg, kapsułki dojelitowe twarde
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Kapsułka zawiera 30 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sacharozę.
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek dojelitowych twardych
28 kapsułek dojelitowych twardych
98 kapsułek dojelitowych twardych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy.

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/471/003

EU/1/08/471/004

EU/1/08/471/005

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kapsułki dojelitowe twarde
Duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg, kapsułki dojelitowe twarde.
Duloksetyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

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
98 kapsułek dojelitowych twardych,

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. 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

Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy.

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/471/011

EU/1/08/471/012

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kapsułki dojelitowe twarde.
Duloksetyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg kapsułki dojelitowe twarde **DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg kapsułki dojelitowe twarde** Duloksetyna (w postaci chlorowodorku)

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
3. Jak stosować lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zwiększa stężenie serotoniny i noradrenaliny w układzie nerwowym.

Lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wskazany jest w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej u osób dorosłych (ból opisywany 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 wielu pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej efekty leczenia mogą być zauważalne w ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Kiedy nie stosować leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na duloksetynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM,
- 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 też punkt „Stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z innymi lekami” poniżej).
- jeśli pacjent przyjmuje fluwoksaminę, która jest przeważnie stosowana w leczeniu depresji, cyprofloksacynę lub enoksacynę- leki, które są stosowane w leczeniu niektórych zakażeń,

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie tętnicze krwi. Lekarz zdecyduje, czy pacjent powinien przyjmować lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

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

- przyjmowanie innych leków przeciwdepresyjnych (patrz „Stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z innymi lekami”),
- przyjmowanie leków ziołowych zawierających ziele dziurawca (*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 siniaaków),
- ryzyko wystąpienia zmniejszonego stężenia sodu,
- przyjmowanie innych leków, które mogą powodować uszkodzenie wątroby,
- przyjmowanie innych leków zawierających duloksetynę,
- nietolerancja niektórych cukrów (patrz na końcu punktu 2),
- rozważanie możliwości odstawienia leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM (patrz punkt 3).

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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.

Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat

Zazwyczaj preparat DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM wystąpi którekolwiek z wymienionych powyżej działań niepożądanych lub jego nasilenie. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w tej grupie wiekowej, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.

Stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z innymi lekami:

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Duloksetyna, główny składnik leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, występuje także w innych lekach stosowanych w leczeniu innych chorób

- depresji, lęku i wysiłkowego 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM jednocześnie z IMAO lub w ciągu 14 po zaprzestaniu stosowania IMAO. Jednoczesne przyjmowanie IMAO z wieloma lekami wydawanymi na receptę, w tym z lekiem DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, może powodować ciężkie lub nawet zagrażające życiu działania niepożądane. Po odstawieniu IMAO musi upłynąć przynajmniej 14 dni zanim rozpocznie się przyjmowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Zanim zacznie się przyjmowanie IMAO musi upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM.

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

Leki zwiększające stężenie serotoniny: tryptany, tramadol, tryptofan, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (np. paroksetyna i fluoksetyna), leki trójpierścieniowe (np. kломipramina, amitryptylina), petydynę, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) i wenlafaksynę. Leki te zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów podczas stosowania tych leków jednocześnie z DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, należy skontaktować się z lekarzem.

Doustne leki przeciwzakrzepowe: leki, które rozrzedzają krew. Leki te mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia krwawienia.

Stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM z jedzeniem i piciem:

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

Ciąża i karmienie piersią:

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeżeli:

- podczas stosowania leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zajdzie w ciążę lub planuje zajść w ciążę. Pacjentka może przyjmować lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM dopiero po omówieniu z lekarzem spodziewanych korzyści z leczenia i możliwego zagrożenia dla nienarodzonego dziecka.
- karmi piersią. Nie jest zalecane stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM w okresie karmienia piersią. Kobiety karmiące piersią powinny zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn:

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

Ważne informacje o niektórych składnikach leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Zawsze lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zwykłe stosowana dawka leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM to 1 kapsułka (60 mg) przyjmowane raz na dobę. Jednakże, lekarz zaleci dawkę odpowiednią dla każdego pacjenta.

Lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM przyjmuje się doustnie. Kapsułkę należy połykać w całości popijając wodą.

Przyjmowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM codziennie o tej samej porze dnia pomoże pamiętać o jego zażyciu.

Lekarz poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM. Nie należy przerywać stosowania leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM bez konsultacji z lekarzem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

W przypadku zażycia większej niż zalecana dawki leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania dawki leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM:

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM niż zalecił lekarz.

Przerwanie stosowania leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, zaleci zmniejszanie stosowanej dawki przez co najmniej 2 tygodnie. U niektórych pacjentów, którzy nagle przerywają stosowanie leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM, mogą wystąpić objawy, takie jak:

- zawroty głowy, zmęczenie, uczucie mrowienia podobne do klucia szpilkami lub igłami, zaburzenia snu (realistyczne sny, koszmary senne, trudności w zasypianiu), niepokój lub pobudzenie, lęk, nudności lub wymioty, drżenie, bóle głowy, 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 wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 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 (występujące u więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentów):

- nudności, senność, ból i zawroty głowy i suchota w jamie ustnej.

Często zgłaszane działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów):

- zmęczenie, zaburzenia snu, lęk, pobudzenie lub niezwykle sny.
- drżenie mięśni lub zdrętwienie, w tym zdrętwienie lub mrowienie skóry.
- biegunka, zaparcie, wymioty, zgaga, wiatry, ból brzucha.
- szumy w uszach (uczucie dźwięku w uszach przy braku zewnętrznego źródła dźwięku).
- niewyraźne widzenie.
- uczucie kołatania serca, nagłe zaczerwienienie twarzy, zwiększona potliwość, nocne pocenie się.
- problem z uzyskaniem erekcji, zmniejszony popęd płciowy.
- wysypka (swędząca).
- ból mięśni, sztywność mięśni lub kurcze mięśni.
- nasilone ziewanie
- brak apetytu, zmniejszenie masy ciała.

Niezbyt często zgłaszane działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentów):

- zapalenie gardła.
- dezorientacja, senność, brak motywacji.
- zaburzenia smaku, zaburzenia uwagi, sztywność, kurcze i niekontrolowane ruchy mięśni, drganie mięśni, zaburzenia chodu.
- pogorszona jakość snu.
- zespół niespokojnych nóg.
- odbijanie się treści żołądkowej, niestrawność, zapalenie żołądka i jelit.
- zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika, ból ucha.
- zapalenie wątroby, które może powodować ból brzucha,
- rozszerzenie źrenic (ciemna plamka na tęczówce oka), zaburzenia widzenia.
- szybkie lub niemiernie bicie serca.
- zaburzenia seksualne, w tym zmiany w ejakulacji i orgazmie.
- zaburzenia miesiączkowania, w tym nasilone lub przedłużające się miesiączki.
- reakcje uczuleniowe, zwiększona tendencja do powstawania siniaków, pęcherze na skórze lub wrażliwość na światło słoneczne.
- zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, uczucie zimna w palcach rąk i (lub) stóp, zawroty głowy (zwłaszcza w przypadku szybkiego wstawania), zimne poty, dreszcze lub omdlenia.
- zwiększone stężenie glukozy we krwi.
- potrzeba oddawania moczu w ilości większej niż zazwyczaj, potrzeba oddawania moczu w nocy, trudność lub niemożność oddania moczu, zmniejszenie ilości wydzielanego moczu.
- zgrzytanie zębami, uczucie zimna lub gorąca, pragnienie, ucisk w gardle, krwawienie z nosa.
- zwiększenie masy ciała.

Rzadko zgłaszane działania niepożądane (występujące u 1 do 10 na 10 000 leczonych pacjentów):

- zmniejszenie czynności tarczycy.
- odwodnienie.
- stan pobudzenia maniakalnego (nadmierna aktywność, gonitwa myśli i zmniejszona potrzeba snu).
- nieprzyjemny oddech.

- zwiększenie ciśnienia w oku (jaskra).
- objawy menopauzy.
- skurcz mięśni żuchwy.
- zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, małe stężenie sodu we krwi (objawami są: nudności, złe samopoczucie z osłabieniem mięśni lub stanem splątania).
- ciężka reakcja alergiczna powodująca trudności w oddychaniu, zawroty głowy lub pokrzywkę.
- napady padaczkowe.

Inne możliwe działania niepożądane:

- omamy, myśli samobójcze, agresja i przejawy gniewu.
- uczucie niepokoju lub niemożność spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu lub zespół serotoninowy (rzadko występująca reakcja, która może powodować poczucie zadowolenia, ospałość, zaburzenia koordynacji ruchowej, niepokój ruchowy, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączkę, pocenie się lub sztywność mięśni) .
- jasnoczerwona krew w kale, wymioty z krwią lub czarny, smolisty kał
- nieprawidłowy zapach moczu.
- zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego,
- ból w klatce piersiowej.
- żółte zabarwienie skóry (żółtaczka), uszkodzenie wątroby, zespół Stevens-Johnsona, nagłe obrzęki skóry lub błony śluzowej (obrzęk naczynioruchowy).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

Nie stosować leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku.

Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM

Substancją **czynną** leku jest duloksetyna.

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

Inne składniki leku to:

Zawartość kapsułki: hypromeloza, octano-bursztynian hypromelozy, sacharoza, granulki cukrowe, talk, tytanu dwutlenek (E 171), trietylu cytrynian.

(Informacje dotyczące sacharozy, patrz koniec punktu 2)

Otoczka kapsułki: żelatyna, sodu laurylosiarczan, tytanu dwutlenek (E 171), indygo karmin (E132), żelaza tlenek żółty (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 DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM i co zawiera opakowanie
DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM to kapsułki dojelitowe twarde.

Każda kapsułka leku DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM zawiera peletki chlorowodoru duloksetyny pokryte warstwą chroniącą je przed działaniem soku żołądkowego.

DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM jest dostępny w dwóch dawkach: 30 i 60 mg.

Kapsułki 30 mg składają się z nieprzezroczystej, białej, cylindrycznej, dolnej części z nadrukiem „30 mg” i nieprzezroczystej, niebieskiej, cylindrycznej, górnej części z nadrukiem „9543”.

Kapsułki 60 mg składają się z nieprzezroczystej, zielonej, cylindrycznej, dolnej części z nadrukiem „60 mg” i nieprzezroczystej, niebieskiej, cylindrycznej, górnej części z nadrukiem „9542”.

Lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 30 mg dostępny jest w opakowaniach po 7, 28 i 98 kapsułek.

Lek DULOXETINE BOEHRINGER INGELHEIM 60 mg dostępny jest w opakowaniach po 28 i 98 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Boehringer Ingelheim International GmbH, Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein, Niemcy.

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

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

België/Belgique/Belgien

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tél/Tel: +32 27 73 33 11

Luxembourg/Luxemburg

S.C.S. Boehringer Ingelheim Comm.V.
Tel/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +36 1 224 7120

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel.: + 42 02 34 65 51 11

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 30 6 02 59 14

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 69 50 50 83 09

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Eesti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: + 37 2 60 80 940

Österreich

Boehringer Ingelheim Austria GmbH
Tel: +43 1 80 105 0

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Polska

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

España

Boehringer Ingelheim España S.A..
Tel: + 34 93 404 58 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Ísland

Vistor hf.
Tel: + 354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: + 39 02 535 51

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Tel: +37 167 24 00 68

Lietuva

Boehringer Ingelheim Pharma Ges mbH
Tel.: +370 37 47 39 22

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda
Tel: +351 21 313 53 00

România

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

Slovenija

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim Pharma
Tel.: +421 2 5341 8445

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 310 2800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 (0) 1256 315999

Data zatwierdzenia ulotki

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stornie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>