**Dulofor** *(Duloxetinum)*. **Skład i postać:** Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera: 30 mg lub 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodorku) oraz substancje pomocnicze o znanym działaniu, odpowiednio: 1,95 mg laktozy (w postaci jednowodnej), 0,167 mg czerwieni Allura (E 129) lub 3,9 mg laktozy (w postaci jednowodnej), 0,390 mg czerwieni Allura (E 129), 0,152 mg żółcieni pomarańczowej (E 110). **Wskazania:** Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych. Produkt leczniczy Dulofor jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Duże zaburzenia depresyjne. Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg duloksetyny raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania dawek większych niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych na to, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach stosowania. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną, należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę. Zaburzenia lękowe uogólnione. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. Gdy brak odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli do zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów. U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz też zalecenia dotyczące dawkowania powyżej). Wykazano skuteczność dawek do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu przez pacjenta. Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom. Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca to 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą. Dlatego, u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią kliniczną mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników. Należy regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oceniać korzyści z leczenia. Szczególne grupy pacjentów. Osoby w podeszłym wieku. Nie zaleca się dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt Dulofor u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane. Zaburzenia czynności wątroby. Nie wolno stosować produktu Dulofor u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby. Zaburzenia czynności nerek. Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min). Nie wolno stosować produktu Dulofor u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Dzieci i młodzież. Duloksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat. Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Nie ma dostępnych danych. Przerwanie leczenia. Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia produktem Dulofor należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego w ciągu przynajmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia. Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia u pacjenta wystąpią trudne do zniesienia objawy, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie. Sposób podawania. Podanie doustne. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie produktu Dulofor z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby. Stosowanie produktu Dulofor w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu. Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min). Rozpoczynanie leczenia produktem Dulofor u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego. **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności:** Epizody manii i napady padaczkowe. Produkt leczniczy Dulofor 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. Z tego względu należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Dulofor pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem. Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca. U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego 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. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu. U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego. U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną. 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. Zespół serotoninowy. Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, podczas stosowania duloksetyny może wystąpić zagrażający życiu zespół serotoninowy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotoninergicznych (w tym selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne. Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka). Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków

serotoninergicznych, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne i (lub) dopaminergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i podczas zwiększania dawki. Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulofor z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum) mogą częściej występować działania niepożądane. Samobójstwo. Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione. Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu. Ogólnie, doświadczenia kliniczne pokazują, że ryzyko popełnienia samobójstw przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Dulofor, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. U pacjentów z zachowaniami samobójczymi 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. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu i niezwłoczne zgłoszenie ich do lekarza. Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zanotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania każdego przypadku wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć. Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Produktu leczniczego Dulofor nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosujących leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Krwotok. Zgłaszano objawy zaburzeń krzepnięcia, takie jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego, u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI), w tym duloksetynę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień. Hiponatremia. Podczas stosowania produktu Dulofor zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki zmniejszenia stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne. Przerwanie leczenia. Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w wypadku nagłego przerwania leczenia. Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych produktem Dulofor i u 23% pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki. 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 objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli jedną dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w razie przerywania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta. Zaburzenia czynności seksualnych. Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI) mogą spowodować wystąpienie objawów zaburzeń czynności seksualnych. Zgłaszano przypadki długotrwałych zaburzeń czynności seksualnych, w których objawy utrzymywały się pomimo przerwania stosowania SSRI i (lub) SNRI. Osoby w podeszłym wieku. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Dulofor w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku. Akatyzja, niepokój psychoruchowy. Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Objawy te najczęściej występują w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe. Produkty lecznicze zawierające duloksetynę. Duloksetyna jest stosowana pod innymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych. Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość z tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby dotyczyło głównie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby. Produkt leczniczy Dulofor 30 mg i 60 mg zawierają laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Produkt leczniczy Dulofor 30 mg, 60 mg zawierają barwnik czerwień Allura (E 129), który może powodować reakcje alergiczne. Produkt leczniczy Dulofor 60 mg zawiera barwnik

żółcień pomarańczową FCF (E 110), który może powodować reakcje alergiczne. **Działania niepożądane:** a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Dulofor były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia. b. Zestawienie działań niepożądanych. Poniżej przedstawiono działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Ocena częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze. Niezbyt często: zapalenie krtani. Zaburzenia układu immunologicznego. Rzadko: reakcja anafilaktyczna, zespół nadwrażliwości. Zaburzenia endokrynologiczne. Rzadko: niedoczynność tarczycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania. Często: zmniejszenie łaknienia. Niezbyt często: hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów chorych na cukrzycę). Rzadko: odwodnienie, hiponatremia, zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) [6]. Zaburzenia psychiczne. Często: bezsenność, pobudzenie, zmniejszenie libido, lęk, zaburzenia orgazmu, nietypowe sny. Niezbyt często: myśli samobójcze [5,7], zaburzenia snu, bruksizm, dezorientacja, apatia. Rzadko: zachowania samobójcze [5,7], stan pobudzenia maniakalnego, omamy, agresja i gniew [4]. Zaburzenia układu nerwowego. Bardzo często: ból głow, senność. Często: zawroty głowy, letarg, drżenie, parestezje. Niezbyt często: drgawki kloniczne mięśni, akatyzja [7], nerwowość, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, dyskineza, zespół niespokojnych nóg, pogorszenie jakości snu. Rzadko: zespół serotoninowy [6], drgawki [1], niepokój psychoruchowy [6], objawy pozapiramidowe [6]. Zaburzenia oka. Często: niewyraźne widzenie. Niezbyt często: rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia. Rzadko: jaskra. Zaburzenia ucha i błędnika. Często: szumy uszne [1]. Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia obwodowego, ból ucha. Zaburzenia serca. Często: kołatanie serca. Niezbyt często: tachykardia, arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków. Zaburzenia naczyniowe. Często: zwiększenie ciśnienia tętniczego [3], nagłe zaczerwienienie twarzy. Niezbyt często: omdlenia [2], nadciśnienie tętnicze [3,7], niedociśnienie ortostatyczne [2], czucie zimna rąk i nóg. Rzadko: przełom nadciśnieniowy [3,6]. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia. Często: ziewanie. Niezbyt często: ucisk w gardle, krwawienie z nosa. Rzadko: śródmiąższowa choroba płuc [10], eozynofilowe zapalenie płuc [6]. Zaburzenia żołądka i jelit. Bardzo często: nudności, suchość w jamie ustnej. Często: zaparcie, biegunka, ból brzucha, wymioty, niestrawność, wzdęcia. Niezbyt często: krwotok z przewodu pokarmowego [7], zapalenie żołądka i jelit, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania. Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, obecność świeżej krwi w kale, nieprzyjemny zapach z ust, mikroskopowe zapalenie jelita grubego [9]. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych. Niezbyt często: zapalenie wątroby [3], zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna), ostre uszkodzenie wątroby. Rzadko: niewydolność wątroby [6], żółtaczka [6]. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Często: zwiększona potliwość, wysypka. Niezbyt często: nocne pocenie, pokrzywka, kontaktowe zapalenie skóry, zimne poty, reakcje nadwrażliwości na światło, zwiększona skłonność do powstawania siniaków. Rzadko: zespół Stevensa-Johnsona [6], obrzęk naczynioruchowy [6]. Bardzo rzadko: zapalenie naczyń skóry. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej. Często: ból mięśniowo-kostny, kurcze mięśni. Niezbyt często: sztywność mięśni, drżenie mięśni. Rzadko: szczękościsk. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Często: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, częstomocz. Niezbyt często: zatrzymanie moczu, uczucie parcia na pęcherz, oddawanie moczu w nocy, wielomocz, zmniejszenie diurezy. Rzadko: nieprawidłowy zapach moczu. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi. Często: zaburzenia erekcji, zaburzenia ejakulacji, opóźniona ejakulacja. Niezbyt często: krwotok z dróg rodnych, zaburzenia menstruacyjne, zaburzenia seksualne, ból jąder. Rzadko: objawy menopauzy, mlekotok, hiperprolaktynemia. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania. Często: upadki [8], zmęczenie. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej [7], nietypowe samopoczucie, uczucie zimna, pragnienie, dreszcze, zmęczenie, uczucie gorąca, zaburzenia chodu. Badania diagnostyczne. Często: zmniejszenie masy ciała. Niezbyt często: zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie stężenia potasu we krwi. Rzadko: zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi. 1) Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia. 2) Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia. 3) Patrz punkt: „Ostrzeżenia". 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. 6) Szacowana częstość występowania działań niepożądanych w obserwacji po wprowadzeniu produktu do obrotu; nie obserwowane podczas badań klinicznych z kontrolą placebo. 7) Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo. 8) Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥65 lat). 9) Szacunkowa częstość na podstawie danych z wszystkich badań klinicznych. 10) Częstość występowania szacowana na podstawie badań klinicznych z kontrolą placebo. c. Opis wybranych działań niepożądanych. Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawienia. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne marzenia senne), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, ból głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy pochodzenia obwodowego. Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu leczniczego, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna. W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, ale średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów. Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych duloksetyną nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo. d. Dzieci i młodzież. W ramach badań klinicznych duloksetynę stosowano u łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Łącznie u 467 pacjentów z grupy pediatrycznej, których w badaniach klinicznych początkowo losowo przydzielono do grupy otrzymującej duloksetynę, odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 0,1 kg po 10 tygodniach w porównaniu ze zwiększeniem o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, po okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy, u pacjentów stwierdzano zazwyczaj tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników. W trwających do 9 miesięcy badaniach, u dzieci i młodzieży leczonych duloksetyną obserwowano mniejszy o 1%

całkowity średni wzrost na siatce centylowej (mniejszy o 2% u dzieci w wieku od 7 do 11 lat i większy o 0,3% u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel.: + 48 22 49 21 30; faks: + 48 22 49 21 309; e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu. **Podmiot odpowiedzialny:** Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Dulofor: 30 mg, 60 mg odpowiednio nr: 25656, 25657 wydane przez MZ. Dodatkowych informacji o leku udziela: Polpharma Biuro Handlowe Sp. z o.o., ul. Bobrowiecka 6, 00-728 Warszawa; tel.: +48 22 364 61 00; faks: +48 22 364 61 02; www.polpharma.pl. Lek wydawany na podstawie recepty. 2020.03.05.