Doświadczenia własne ośrodków klinicznych – duloksetyna

WYDAWCA:
© Medical Education sp. z o.o. sp.k.

ul. Kukiełki 3a, 02-207 Warszawa
tel.: (22) 862-36-63

PREZES ZARZĄDU:
Jagoda Kowalczyk

DYREKTOR ZARZĄDZAJĄCY:
Andrzej Kowalczyk
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

REKLAMA:
Dagmara Melanowicz
dagmara.melanowicz@mededu.pl, kom.: 500 021 471

PRODUCT MANAGER:
Maria Liedke
maria.liedke@mededu.pl

DZIAŁ GRAFICZNY:
Katarzyna Gadamska-Rewucka

REDAKCJA I KOREKTA:
Marcin Kuźma, Dominika Krokowska, Łukasz Karolewski

Copyright © Medical Education
Wszelkie prawa zastrzeżone.
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

Doświadczenia własne w ambulatoryjnym leczeniu duloksetyną

Experience with the use of duloxetine at the outpatients' clinic

dr hab. n. med. Tomasz Pawłowski[1],
prof. dr hab. n. med. Joanna Rymaszewska[2]

[1] Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych oraz Pracownia Psychofarmakologii, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
[2] Zakład Psychiatrii Konsultacyjnej i Badań Neurobiologicznych, Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Streszczenie:
Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) są grupą ważną i często wykorzystywaną w depresji u pacjentów z zahamowaniem, ze współistniejącym lękiem, z objawami somatycznymi i z bólem. Dotychczas w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanym przedstawicielem tej klasy leków przeciwdepresyjnych była wenlafaksyna, milnacipran bowiem został wycofany z Polski i obecnie nie jest dostępny w sprzedaży, a cena preparatu oryginalnego duloksetyny ograniczała możliwość jej szerokiego stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Wprowadzenie preparatu generycznego duloksetyny stworzyło realną alternatywę dla leczenia wenlafaksyną w sytuacjach, kiedy pojawiają się kłopoty z jej tolerancją lub kiedy klinicznie zależy nam na szybkiej równoczesnej blokadzie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. W pracy przedstawiono opisy pięciu przypadków klinicznych terapii duloksetyną.
Słowa kluczowe: duloksetyna, SNRI, epizod depresji, dystymia

Abstract:
Serotonin reuptake inhibitors and noradrenaline (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) are important and frequently used class of drugs for the treatment of depression in patients with inhibition, with concomitant anxiety, with somatic symptoms and with pain. So far in clinical practice most widely used representative of this class of antidepressant was venlafaxine; milnacipran was withdrawn from the Polish and is not currently available for sale and the price of the original preparation of duloxetine limited the possibility of widespread use of this medicine in clinical practice. The introduction of generic product duloxetine created a viable alternative to venlafaxine treatment in situations when there are problems with venlafaxine tolerance or when clinically we want rapid simultaneous blockade of reuptake of norepinephrine and serotonin. The paper presents five clinical cases duloxetine therapy.
Key words: duloxetine, SNRI, major depression, dysthymia

WSTĘP

Duloksetyna ze względu na mechanizm działania należy do klasy leków przeciwdepresyjnych nazywanych inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*). Do tej grupy należą również wenlafaksyna i milnacipran.
Dotychczas w praktyce klinicznej najczęściej wykorzystywanym przedstawicielem tej klasy była wenlafaksyna. Wynikało to z przesłanek praktycznych: milnacipran został wycofany z Polski i obecnie nie jest dostępny w sprzedaży, a cena preparatu oryginalnego duloksetyny ograniczała możliwość jej szerokiego stosowania w codziennej praktyce klinicznej (koszt miesięcznej terapii dawką 60 mg oscylował w granicach 200 zł).
SNRI są ważną z punktu widzenia praktyki klinicznej grupą leków przeciwdepresyjnych, ponieważ blokują pompę wychwytu zwrotnego serotoniny oraz noradrenaliny, co powoduje wzmocnienie przekaźnictwa serotoninergicznego i noradrenergicznego. Dodatkowo w korze przedczołowej SNRI nasilają przekaźnictwo dopaminergiczne, ponieważ dopamina jest tam inaktywowana przez wychwyt zwrotny noradrenaliny (z powodu małej ilości transportera dopaminy w tej części mózgu) [1]. Mechanizm działania tej grupy leków powoduje, że znajdują one zastosowanie w depresji u pacjentów z zahamowaniem, ze współistniejącym lękiem, z objawami somatycznymi oraz z dolegliwościami bólowymi. Stanowią także alternatywę u pacjentów, którzy nie uzyskali poprawy po leczeniu inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) [2].
Wenlafaksyna w dawkach do 75 mg/24 h ma profil działania jak SSRI, dopiero od dawki 150 mg/24 h blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny, podczas gdy duloksetyna od dawki początkowej 60 mg/24 h zalecanej w leczeniu epizodu depresji [3] wpływa na wychwyt zwrotny zarówno serotoniny, jak i noradrenaliny [4].

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Pacjentka, lat 57, mężatka od 25 lat (po raz drugi), ma dwoje dorosłych dzieci z pierwszego małżeństwa. Wykształcenie wyższe, pracuje. Córka leczy się psychiatrycznie z diagnozą depresji. Pacjentka leczona od 5 lat gastroenterologicznie z diagnozą *colitis ulcerosa* (przyjmuje mesalazynę i prednizon). Od wielu lat uskarża się na zmniejszoną energię, męczliwość, łagodne obniżenie nastroju. Od 4 miesięcy objawy nasiliły się na tyle, że zaczęły zaburzać funkcjonowanie. Pacjentka zgłosiła się do prywatnego gabinetu psychiatrycznego, gdzie zdiagnozowano epizod depresji oraz włączono wenlafaksynę w dawce 75 mg/24 h. Po kilku dniach chora zwróciła się z prośbą o zmianę leku, ponieważ pojawiły się: wzrost napędu psychoruchowego, rozdrażnienie oraz zaburzenia koncentracji.
Zdecydowano o zmianie leku na paroksetynę 20 mg/24 h. Po kilkunastu dniach pacjentka ponownie poprosiła o zmianę leku, ponieważ bóle brzucha, zaparcia oraz senność utrudniały jej codzienne funkcjonowanie. Włączono sertralinę w dawce 50 mg/24 h. Na wizycie kontrolnej chora relacjonowała drażliwość i labilność emocjonalną, która zraziła ją do stosowania leku. Włączono wortioksetynę w dawce 10 mg/24 h. Na wizycie kontrolnej obserwowano nastrój wyrównany, redukcję anhedonii oraz ustąpienie męczliwości. Pacjentka zgłaszała jednak kłopoty z zasypianiem, więc dołączono trazodon do dawki 75 mg z dobrym skutkiem. Po miesiącu zdecydowano o stopniowym odstawieniu trazodonu. Pacjentka pozostała w remisji objawowej przez 5 miesięcy. Po tym okresie nastąpił nawrót objawów depresyjnych z towarzyszącym lękiem, pomimo stosowanej profilaktycznie farmakoterapii. Relacjonowała, że jest uporczywie nękana i prześladowana przez inną kobietę (stalking). Silny lęk wraz ze współistniejącą apatią i anhedonią uniemożliwiały jej zawodowe funkcjonowanie (udzielono 30 dni zwolnienia lekarskiego z pracy). Zwiększenie dawki wortioksetyny do 20 mg/24 h oraz dołączenie trazodonu w dawce 75 mg/24 h nie przyniosło spodziewanej poprawy. Zdecydowano wówczas o pozostawieniu trazodonu 75 mg/24 h i zmianie wortioksetyny na duloksetynę w dawce 60 mg/24 h. Po 4 tygodniach zaobserwowano znaczącą redukcję objawów, a chora powróciła do pracy zawodowej. Po dalszych 3 tygodniach stwierdzono remisję objawową. Pacjentka wytoczyła sprawę sądową swojemu prześladowcy i jest w trakcie oczekiwania na proces.

Komentarz
Decyzja o rozpoczęciu u pacjentki leczenia od wenlafaksyny wynikała z profilu objawów, na które się uskarżała

i których poprawa była dla niej priorytetowa: zmniejszonej energii oraz męczliwości. W tym okresie na rynku dostępny był oryginalny preparat duloksetyny, na który jednak ze względów finansowych pacjentka nie mogła sobie pozwolić. Wycofanie się z leczenia wenlafaksyną nastąpiło ze względu na profil działań niepożądanych. Dlatego zdecydowano się na terapię lekami z grupy SSRI: paroksetyną oraz sertraliną. Pojawienie się działań niepożądanych po obu lekach wymusiło zmianę leczenia na wortioksetynę. Wybrano ten lek ze względu na mechanizm jego działania oraz profil działań niepożądanych, który znacząco różni się od profilu SSRI. Wortioksetyna jest antagonistą receptorów 5-HT_3, 5-HT_7, 5-HT_{1D}, częściowym agonistą receptora 5-HT_{1B}, agonistą receptora 5-HT_{1A} oraz inhibitorem transportera 5-HT, co wiąże się z jej działaniem na układ serotoniny, ale prawdopodobnie także noradrenaliny, dopaminy, histaminy, acetylocholiny, GABA i glutaminianu [5]. Pojawienie się silnego czynnika stresogennego spowodowało, że wortioksetyna okazała się niewystarczająca w zakresie działań przeciwlękowego oraz aktywizującego. Zdecydowano o włączeniu duloksetyny (w tym czasie dostępny był już preparat generyczny ograniczający miesięczny koszt terapii). Dawka 60 mg/24 h wraz z trazodonem 75 mg/24 h umożliwiła uzyskanie pełnej remisji.

Przypadek 2.

Pacjentka, lat 28, mężatka od 3 miesięcy, bezdzietna, wykształcenie wyższe, prowadzi własną działalność gospodarczą. Dwa lata temu zdiagnozowano u niej nadczynność tarczycy. Przeszła leczenie jodem radioaktywnym, co spowodowało rozwinięcie się niedoczynności tarczycy (obecnie przyjmuje 175 µg lewotyroksyny). Zgłosiła się do prywatnego gabinetu psychiatrycznego z powodu braku energii i utraty odczuwania radości oraz obniżonego nastroju, które to objawy pojawiły się 5 miesięcy temu. Dodatkowo od 2 miesięcy rozwinęły się zaburzenia snu pod postacią kłopotów z zasypianiem oraz brak apetytu (wyraźna szczupłość sylwetki). Pacjentka przyznała, że od dzieciństwa nie radzi sobie z negatywnymi emocjami, takimi jak: złość, żal czy rozczarowanie. Rozpoznano epizod depresji oraz zaburzenia osobowości. Włączono wenlafaksynę w dawce 75 mg/24 h oraz mianserynę 10 mg/24 h. Po 4 tygodniach pacjentka zgłosiła się na wizytę kontrolną, podczas której relacjonowała poprawę snu oraz nastroju, nadal jednak uskarżała się na apatię i anhedonię. Zdecydowano o podwyższeniu dawki wenlafaksyny do 150 mg/24 h oraz utrzymaniu mianseryny w dawce 10 mg/24 h. Na wizycie kontrolnej po 6 tygodniach zaobserwowano pogorszenie. Pacjentka przyznała, że po kłótni z mężem odstawiła leki na 2 tygodnie. Obecnie od 14 dni ponownie przyjmuje leki systematycznie. Wyznaczono termin wizyty kontrolnej za 3 tygodnie. Na wizycie chora nadal uskarżała się na apatię i anhedonię. Zdecydowano o zwiększeniu dawki wenlafaksyny do 225 mg/24 h przy utrzymaniu dawki mianseryny oraz zalecono psychoterapię psychodynamiczną. Na kolejnej wizycie kontrolnej po 5 tygodniach oceniono, iż pacjentka jest w remisji objawowej z pełnym unormowaniem snu, ale nastąpiło zwiększenie apetytu i wzrost masy ciała. Zgodnie z sugestią chora podjęła psychoterapię psychodynamiczną. Zaproponowano jej odstawienie mianseryny. Po 4 miesiącach leczenia pacjentka nadal pozostawała w remisji objawowej, jednak wystąpiły działania niepożądane leczenia: zwiększona potliwość oraz zatrzymywanie wody w organizmie. Zdecydowano o redukcji dawki wenlafaksyny do 150 mg/24 h. Na kolejnej wizycie kontrolnej pacjentka relacjonowała niewielką redukcję działań niepożądanych leczenia oraz pojawienie się zwiększonej męczliwości i zmniejszenie odczuwania przyjemności. Zdecydowano o zamianie wenlafaksyny 150 mg/24 h na duloksetynę w dawce 60 mg/24 h. Po 4 tygodniach od zmiany leczenia zaobserwowano ustąpienie apatii i anhedonii, nastąpiła remisja bez towarzyszących działań niepożądanych. Dodatkowo po zmianie leczenia w subiektywnym przeżywaniu pacjentki leczenie duloksetyną powodowało bardziej adekwatne przeżywanie emocji. Podczas leczenia wenlafaksyną 225 mg/24 h pacjentka odnosiła wrażenie, że ma nieadekwatnie dużo energii, a pod wpływem wydarzeń z życia codziennego emocje pozytywne (np. radość, zadowolenie) były zbyt nasilone. W trakcie leczenia wenlafaksyną miała wrażenie nieadekwatności przeżywanych emocji, różnicę tę jednak zauważyła dopiero po zmianie leku na duloksetynę.

Komentarz

Decyzja o rozpoczęciu u tej pacjentki leczenia od wenlafaksyny również wynikała z profilu objawów, na które się uskarżała: zmniejszonej energii oraz męczliwości. Zastosowanie wenlafaksyny w dawce 225 mg/24 h i mian-

seryny 10 mg/24 h umożliwiło uzyskanie remisji. Jednak pojawienie się działań niepożądanych (zwiększonej potliwości oraz zatrzymywania wody w organizmie) wymusiło redukcję dawki pierwszego leku do 150 mg/24 h, a wzrost apetytu i masy ciała skłonił do odstawienia drugiego, który początkowo był wskazany. Przy zmniejszonej dawce nastąpiła tylko niewielka redukcja działań niepożądanych przy jednoczesnym odczuwalnym zmniejszeniu skuteczności terapii. To przesądziło o zmianie leczenia. Ze względu na bardzo dobrą skuteczność wenlafaksyny zdecydowano o zmianie leku w ramach grupy o tym samym mechanizmie działania, dlatego wybrano duloksetynę.

Przypadek 3.

Pacjent, lat 55, żonaty od 30 lat, jedno dziecko – dorosła córka, wykształcenie średnie, prowadzący własną działalność gospodarczą. Jest osobą bardzo majętną. Brat jest uzależniony od alkoholu. Pacjent choruje na białaczkę, limfatyczne zapalenie jelit oraz wielopoziomową dyskopatię. Przyjmuje budezonid 3 mg oraz hioscynę. Zgłosił się do psychiatry pod wpływem sugestii gastroenterologa w związku z nieadekwatnymi do istniejących chorób somatycznych objawami bólowymi. Podczas wizyty pacjent informował, iż od kilku lat odczuwa nieznaczne obniżenie nastroju, zwiększoną męczliwość oraz zaburzenia zasypiania, jednak wiązał je z istniejącymi chorobami oraz wiekiem. Propozycja konsultacji psychiatrycznej bardzo go zdziwiła, ale ze względu na zaufanie do swojego gastroenterologa zdecydował się na wizytę. Zdiagnozowano dystymię i włączono do leczenia trazodon 75 mg/24 h. Po 4 tygodniach podczas wizyty kontrolnej pacjent relacjonował znaczącą poprawę ilości i jakości snu. Ze względu na utrzymujące się obniżenie nastroju dołączono do trazodonu 75 mg/24 h sertralinę w dawce 50 mg/24 h. Na kolejnej wizycie pacjent nie zauważył poprawy stanu psychicznego po dołączeniu sertraliny przy bardzo dobrej tolerancji tego leku. W związku z tym zdecydowano o zwiększeniu jej dawki do 100 mg/24 h oraz zalecono konsultację u fizjoterapeuty stosującego metodę terapii manualnej w modelu holistycznym [6]. Po 6 tygodniach, na wizycie kontrolnej, pacjent relacjonował zmniejszenie męczliwości oraz poprawę nastroju. Dodatkowo co tydzień odwiedzał fizjoterapeutę i był leczony technikami terapii manualnej. Pacjent zauważył wyraźne zmniejszenie dolegliwości bólowych. Zalecono utrzymanie trazodonu 75 mg/24 h i zwiększenie dawki sertraliny do 150 mg/24 h. Niestety, wywołało to senność w ciągu dnia zakłócającą funkcjonowanie zawodowe pacjenta. Co więcej, skarżył się on na problemy w relacjach intymnych. Podjęto zatem decyzję o zmianie sertraliny na duloksetynę w dawce 60 mg/24 h przy utrzymaniu dawki trazodonu. Na kolejnej wizycie kontrolnej obserwowano ustąpienie męczliwości z wyrównaniem nastroju, a pacjent informował o znacznej redukcji objawów bólowych. Zdarzały się okresy (1–2 dni), kiedy pacjenta nic nie bolało.

Komentarz

Podczas pierwszej wizyty psychiatrycznej na pierwszy plan wysuwał się brak wglądu pacjenta w przeżywane emocje. Zgłosił się na wizytę bez wewnętrznej motywacji do leczenia. Decyzja o konsultacji psychiatrycznej wynikała z sugestii gastroenterologa. Pierwszym celem było zyskanie zaufania pacjenta do leczenia psychiatrycznego, dlatego włączono trazodon 75 mg/24 h, aby poprawić jakość jego snu. Po ustąpieniu zaburzeń snu pacjent przekonał się o skuteczności leczenia psychiatrycznego i wtedy włączono sertralinę. Wybór ten wynikał z dwóch przesłanek: dobrej tolerancji obserwowanej w praktyce klinicznej autorów w leczeniu pacjentów ze stanami zapalnymi jelit oraz łagodnego działania leku na receptory opioidowe σ. Włączenie sertraliny spowodowało poprawę objawową przy dobrej tolerancji, co umożliwiło uzyskanie większego zaangażowania pacjenta w proces leczenia. Pojawienie się senności przy dawce 150 mg/24 h limitowało możliwość dalszego jej zwiększenia, a co za tym idzie – uzyskania remisji objawowej. Co więcej, zaburzenia seksualne po SSRI pojawiające się u niektórych pacjentów skutecznie zrażają ich do stosowanego leku. W związku z tym zdecydowano się na zmianę leczenia. Wyborem była duloksetyna ze względu na jej dodatkowe działanie przeciwbólowe. Obecnie celem wizyt kontrolnych jest zwrócenie uwagi pacjenta na psychogenną etiologię objawów i motywowanie go do podjęcia psychoterapii psychodynamicznej.

Przypadek 4.

Pacjent, lat 37, żonaty od 4 lat, bezdzietny, wykształcenie wyższe, prawnik, prowadzi własną działalność gospodar-

czą. Bez istotnego wywiadu rodzinnego. Somatycznie zdrowy, nie przyjmuje żadnych leków. Zgłosił się do psychiatry pod wpływem sugestii żony w związku z trwającymi od 4 lat obniżeniem odczuwania przyjemności oraz zwiększoną męczliwością. Od 2 miesięcy objawy na tyle się nasiliły, iż zaczęły ograniczać jego funkcjonowanie zawodowe. Dodatkowo dołączyło się depresyjne obniżenie nastroju. Zdiagnozowano epizod depresji, który nałożył się na dystymię. Żona pacjenta leczy się psychiatrycznie (farmakoterapia) z powodu bulimii oraz dodatkowo cierpi na zaburzenia osobowości. Niestety, nie wyraziła zgody na podjęcie psychoterapii, co powoduje utrzymywanie się objawów bulimii pomimo farmakoterapii. Na pierwszej wizycie psychiatrycznej pacjent określił priorytety w postaci szybkiej poprawy objawowej ze szczególnym uwzględnieniem ustąpienia męczliwości. Włączono duloksetynę w dawce 60 mg/24 h i ustalono termin wizyty kontrolnej za 4 tygodnie. Umówioną wizytę pacjent odwołał. Po 3 miesiącach zgłosił się ponownie. Stwierdził, iż przez 2 miesiące po pierwszej wizycie nie był pewien, czy włączyć zaordynowane leczenie farmakologiczne. Jednak ze względu na pogarszający się stan psychiczny, a co za tym idzie – coraz gorsze funkcjonowanie zawodowe zdecydował się przed 5 tygodniami na przyjmowanie duloksetyny w dawce 60 mg/24 h. Od 14 dni zauważa znaczącą poprawę samopoczucia i funkcjonowania. Zaproponowano zwiększenie dawki do 90 mg/24 h oraz wyznaczono wizytę kontrolną za 4 tygodnie. Na wizytę pacjent zgłosił się z żoną, która stwierdziła, iż kryzys, jaki obecnie pojawił się w ich związku, jest efektem przyjmowania duloksetyny. Okazało się, że pacjent poznał inną kobietę, w której się zakochał, i zakomunikował ten fakt żonie. Podczas badania psychiatrycznego bez obecności żony wykluczono stan manii lub hipomanii. W relacji pacjenta ustąpiły nie tylko objawy ograniczające jego funkcjonowanie zawodowe, ale również te, które występowały od 4 lat: obniżenie odczuwania przyjemności oraz zwiększona męczliwość. Dotychczas chory wiązał te objawy z wiekiem i z czynnikami stresogennymi w pracy, natomiast obecnie upatruje ich źródła w swoim związku. Zaproponowano pacjentowi i jego żonie terapię małżeńską.

Komentarz

Decyzja o rozpoczęciu u tego pacjenta leczenia od duloksetyny wynikała z priorytetów, które określił on podczas pierwszej wizyty w gabinecie prywatnym: szybkiej poprawy objawowej ze szczególnym uwzględnieniem ustąpienia męczliwości. Ze względu na profil objawów zdecydowano się na lek z grupy SNRI. Wybrano duloksetynę zamiast wenlafaksyny, ponieważ blokuje ona wychwyt zwrotny noradrenaliny już od dawki początkowej 60 mg/24 h, podczas gdy wenlafaksyna w dawkach do 75 mg/24 h ma profil działania jak SSRI i dopiero od dawki 150 mg/24 h znacząco blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny.

Przypadek 5.

Pacjentka, lat 35, niezamężna i bezdzietna, wykształcenie wyższe niepełne, czynna zawodowo, wykonuje pracę biurową w rodzinnej firmie. Jest aktywna sportowo. Rodzinnie – siostra choruje na nieleczoną bulimię. Od adolescencji chora była leczona psychiatrycznie i psychoterapeutycznie z różnym skutkiem. W wywiadzie: nadużywanie benzodiazepin, okresowo samouszkodzenia, zachowania bulimiczne i autodestrukcyjne, duża zmienność nastrojów, trudności w relacjach społecznych. Rozpoznano zaburzenia depresyjne nawracające ze znaczącym komponentem lękowym o podłożu mieszanych zaburzeń osobowości (cyklotymicznej i chwiejnej emocjonalnie). Utrudnienie w leczeniu stanowi fakt kategorycznej odmowy podjęcia psychoterapii (w przeszłości, w okresie dojrzewania, pacjentka przez kilka lat uczestniczyła w psychoterapii, do której, jak twierdzi, zraziła się do końca życia). Chorą leczono wieloma zestawami leków, w dłuższej perspektywie często, z różnych powodów, przez nią nieakceptowanych. Jednym z ważniejszych było tycie. Istotnie, przy wcześniej stosowanych lekach w różnych konfiguracjach, typu pochodne kwasu walproinowego, risperidon, kwetiapina, paroksetyna czy fluwoksamina, mimo korzystnego działania na szybkie zmiany nastroju czy objawy lękowe występował znaczący przyrost masy ciała. Na pewnym etapie leczenia uzyskano dość dobre efekty kliniczne przy stosowaniu lamotryginy (2 × 100 mg), promazyny (25–75 mg na noc) oraz sertraliny (100 mg rano). Nadal jednak pacjentka nie mogła stracić zbędnych kilogramów, co doprowadzało ją do skrajnych zachowań i poglądów. Absolutnie nie akceptowała swojego wyglądu. Przyrost masy ciała wiązała z sertraliną i prosiła o zmianę tego leku. Zgłaszała silne lęki pojawiające się kilkakrotnie w ciągu dnia, ale

nie zgadzała się na zwiększenie dawki sertraliny. Objawy lękowe nie pozwalały jej na efektywną pracę zawodową oraz praktycznie uniemożliwiały prowadzenie życia towarzyskiego. Nastrój obniżony do poziomu depresyjnego relacjonowała praktycznie przez większość czasu.
Zdecydowano się zamiast sertraliny włączyć duloksetynę w dawce 30 mg rano przy utrzymaniu pozostałych leków. Po przejściowym okresie trwającym 10 dni, gdy nie czuła się najlepiej i przebywała w domu, na kolejnej wizycie potwierdziła, że ma mniejszy apetyt i jakby większą ochotę na podejmowanie działań. Jednocześnie nie odczuwa takiego nasilonego lęku w ciągu dnia. Zorganizowała wyjazd urlopowy, nawiązała kontakt z dwojgiem znajomych. Po zwiększeniu dawki do 60 mg stabilizacja stanu psychicznego się utrzymywała.

Komentarz

Lek przeznaczony dla osób z zaburzeniami nastroju i objawami lękowymi, jakim jest sertralina, nie został zaakceptowany przez pacjentkę z uwagi na zwiększanie apetytu w przypadku tendencji do nadwagi i zachowań bulimicznych. Duloksetyna spełnia oczekiwania samej chorej (poprawa nastroju i napędu, redukcja apetytu i wyeliminowanie objawów lękowych). Może być ona stosowana w konfiguracji z innymi lekami, jeśli obraz kliniczny i przebieg schorzenia u pacjenta wymaga polipragmazji.

PODSUMOWANIE

Wprowadzenie preparatu generycznego duloksetyny znacząco zwiększyło możliwości szerszego stosowania tej substancji w codziennej praktyce klinicznej ze względu na zwiększenie finansowej dostępności pomimo braku refundacji (koszt miesięcznej terapii dawką 60 mg obniżył się z 200 zł do ok. 59–65 zł). Pojawiła się zatem realna alternatywa dla leczenia wenlafaksyną, dotychczas jedynym refundowanym przedstawicielem leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Obecnie duloksetyna stanowi bardzo dobrą alternatywę dla wenlafaksyny w leczeniu depresji u pacjentów z zahamowaniem, ze współistniejącym lękiem, z objawami somatycznymi, z bólem i kiedy pojawiają się kłopoty z tolerancją wenlafaksyny lub kiedy klinicznie zależy nam na szybkiej równoczesnej blokadzie wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Niezaprzeczalną zaletą duloksetyny podkreślaną przez samych chorych jest to, że nie powoduje ona nadmiernego apetytu, czego bardzo się obawiają, ospałości i otępienia oraz nie wywiera niekorzystnego wpływu na aktywność seksualną.

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Tomasz Pawłowski
Zakład Psychoterapii i Chorób Psychosomatycznych,
Katedra Psychiatrii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
50-367 Wrocław, ul. Wybrzeże Ludwika Pasteura 10

Piśmiennictwo:

1. Stahl S.: Podstawy psychofarmakologii. Leki przeciwdepresyjne. Wyd. 3. Via Medica, Gdańsk 2010.
2. Jarema M. (red.): Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych. Wyd. 2. Via Medica, Gdańsk 2015.
3. Dulsevia. CHPL [online: http://www.leki-informacje.pl/content/dulsevia].
4. Bymaster F.P., Dreshfield-Ahmad L.J., Threlkeld P.G. et al.: Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. Neuropsychopharmacology 2001; 25(6): 871-880.
5. Brintelix. CHPL [online: http://lundbeck.com/upload/pl/files/pdf/chpl/Brintellix%202016.05_part1.pdf].
6. Rakowski A.: Terapia manualna holistyczna. Wyd. 1. Centrum Terapii Manualnej, Poznań 2011.

Zastosowanie duloksetyny w leczeniu zaburzeń afektywnych – doświadczenia własne

The use of duloxetine in the treatment of mood disorders. Experience with the use of duloxetine

dr n. med. Marcin Wojtera[1,2], prof. dr hab. n. med. Tomasz Sobów[1,3,4]

[1] Oddział Psychogeriatrii, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[2] Poradnia „Medycyna Miłorząb" w Łodzi
[3] Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
[4] Centrum Terapii „Dialog" w Warszawie

Streszczenie:
Duloksetyna jest lekiem z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny o zrównoważonym oddziaływaniu na przekaźnictwo serotoninowe i noradrenergiczne. Jej skuteczność wykazano w leczeniu depresji, depresji z towarzyszącym lękiem, zespołów bólowych związanych z depresją, zaburzenia lękowego uogólnionego, fibromialgii oraz bólu neuropatycznego. Pełen profil farmakodynamiczny leku widoczny jest już przy stosowaniu dawki podstawowej, czyli 60 mg raz na dobę. Lek cechuje się dobrą skutecznością i tolerancją, a bezpieczeństwo stosowania potwierdzono również w populacji powyżej 60. r.ż. W pracy przedstawiono 4 przypadki pacjentów o złożonej psychopatologii, u których wybór duloksetyny okazał się skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną.

Słowa kluczowe: duloksetyna, depresja, lęk, zaburzenie lękowe uogólnione

Abstract:
Duloxetine is a serotonin norepinephrine reuptake inhibitor that has a balanced impact on serotonin and norepinephrine transmission. The effectiveness of duloxetine has been demonstrated in the treatment of depression, depression with associated anxiety, pain syndromes associated with depression, generalized anxiety disorder, fibromyalgia and neuropathic pain. A full pharmacodynamic profile of the drug can already be observed at the primary dose of the drug that is 60 mg in 1 daily dose. The drug proves to be effective and is safe for both younger adults as well as for those above 60. This work shows 4 cases of patients with complex psychopathology, for whom the choice of Duloxetine has proven to be an effective and well tolerated treatment option.

Key words: duloxetine, depression, anxiety, generalized anxiety disorder

Duloksetyna jest lekiem z grupy inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*) o zrównoważonym oddziaływaniu na przekaźnictwo serotoninowe i noradrenergiczne. W przeciwieństwie do wenlafaksyny jej pełen profil farmakodynamiczny jest wyraźny już przy stosowaniu podstawowej dawki (60 mg/24 h). Lek poza tym ma udokumentowane działanie przeciwdepresyjne i jest również skuteczny w leczeniu lęku uogólnionego, a także różnych zespołów bólowych (w Polsce został zarejestrowany tylko w leczeniu neuropatii cukrzycowej). Przedstawiamy historie leczenia czterech pacjentów o złożonej psychopatologii, u których wybór duloksetyny okazał się skuteczną i dobrze tolerowaną opcją farmakoterapii oraz umożliwiał poszerzenie oddziaływań o psychoterapię.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

Pacjent, lat 68, nieregularnie leczony psychiatrycznie od 4 lat z powodu zaburzeń nastroju i bezsenności, wcześniej nigdy nie był hospitalizowany psychiatrycznie. Pierwsze słowa, które wypowiedział po wejściu do gabinetu, brzmiały: „Doktorze, nie chce mi się żyć!". Chory był w wyraźnie obniżonym nastroju, skarżył się na brak energii, problemy z koncentracją i lęk przed zachorowaniem na otępienie. Ponadto dokuczała mu bezsenność, męczyły go koszmarne sny, wielokrotnie wybudzał się w nocy z lękiem. Okresowo pojawiały się: uczucie duszności, „kluchy w gardle", bóle głowy oraz zwyżki ciśnienia tętniczego. Pacjent skarżył się też na silne dolegliwości bólowe występujące w okolicy kręgosłupa (na wszystkich odcinkach) i promieniujące do kończyn, z których powodu od dawna przyjmował niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz tramadol. Te ostatnie dolegliwości wiązał jednak z zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa (ZZSK), a nie obecną depresją.

Pacjent był w udanym związku małżeńskim, od 2 lat przebywał na emeryturze, wcześniej zaś pracował naukowo na wyższej uczelni. Nadal od czasu do czasu wykonywał różne zlecenia – był biegłym sądowym. Zgłosił się do kolejnego psychiatry z powodu wyraźnego pogorszenia stanu zdrowia trwającego od 4 miesięcy. W ostatnich latach jego samopoczucie nie było zadowalające, korzystał z pomocy psychiatrów i psychoterapeutów, miał rozpoznawane: neurastenię, uporczywe zaburzenia nastroju, nerwicę, ale nigdy nie był zadowolony z efektów leczenia. Przyjmował praktycznie wszystkie dostępne na rynku leki hamujące zwrotny wychwyt serotoniny, zwykle czuł po nich senność, „otumanienie". Terapia trazodonem CR okazała się skuteczna w zakresie poprawy snu nocnego i redukcji lęku, ale obecne pogorszenie nastąpiło pomimo przyjmowania tego leku, więc 2 tygodnie przed wizytą odstawił go. Próba leczenia wenlafaksyną spowodowała zwyżki ciśnienia tętniczego do 200/100 mmHg.

Pacjent leczył się z powodu ZZSK, cukrzycy insulinoniezależnej i nadciśnienia tętniczego. Przyjmował: sulfasalazynę, metforminę, gliklazyd MR, amlodipinę, indapamid, bisoprolol, kwas acetylosalicylowy (ASA, *acetylsalicylic acid*) oraz przeciwbólowo naprzemiennie różne NLPZ i tramadol, zwykle w dawce nie większej niż 100 mg/24 h. Chory skarżył się, że brakuje mu energii, wspominał, że zawsze był bardzo aktywny, dużo pracował, uprawiał sport, był duszą towarzystwa, inni zazdrościli mu, że na wszystko starcza mu sił. W przeszłości był więc osobą hipertymiczną, zaprzeczał jednak, że występowały kiedykolwiek okresy hipomaniakalne czy maniakalne.

Rozpoznano epizod depresji umiarkowany i dystymię. Po analizie dotychczasowego leczenia zaordynowano: duloksetynę 30 mg/24 h przez 10 dni, a następnie w przypadku dobrej tolerancji możliwość zwiększenia dawki do 60 mg/24 h. Ponadto zalecono alprazolam SR 0,5 mg raz na dobę i nasennie zopiklon 7,5 mg.

Na kolejnej wizycie, po 4 tygodniach, pacjent zgłosił wyraźną poprawę samopoczucia, zdecydowaną redukcję lęku i poprawę w zakresie snu. Alprazolam przyjmował regularnie tylko przez 2 tygodnie, a następnie sporadycznie. Również preparat nasenny nie był przez pacjenta stosowany codziennie. Zauważył on także, że zmniejszyły się dolegliwości bólowe i zapotrzebowanie na preparaty przeciwbólowe. Chory uważał, że dzięki przyjmowaniu duloksetyny czuje się lepiej niż gdy stosował którykolwiek inny lek, nadal jednak nie był w pełni zadowolony ze swojego samopoczucia. Zdecydowano jednak o utrzymaniu dawki leku do następnej wizyty za 8 tygodni.

Na kolejnym spotkaniu pacjent uznał, że w końcu czuje się dobrze. Nastrój i napęd były wyrównane, ustąpił lęk,

wyraźnie zmniejszyły się dolegliwości bólowe, a problemy ze snem występowały sporadycznie (nie częściej niż raz na 2 tygodnie).
Obecnie, po kolejnych 6 miesiącach leczenia, poprawa się utrzymuje.

Komentarz
Lekami pierwszego rzutu w leczeniu depresji są inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*). W przypadku ich nieskuteczności jedną ze strategii postępowania jest zastosowanie leku z innej grupy, np. SNRI. Skuteczność duloksetyny w leczeniu epizodu depresji i prewencji nawrotu została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, zarówno w porównaniu z placebo, jak i innym lekiem porównawczym [1]. Większą skuteczność leków SNRI niż SSRI wykazano zaś w metaanalizie opublikowanej w 2013 r. [2]. W przypadku tego pacjenta za wyborem duloksetyny dodatkowo przemawiały nasilone dolegliwości bólowe, których redukcji się spodziewaliśmy. Wykazano bowiem skuteczność duloksetyny zarówno w leczeniu bólu neuropatycznego, fibromialgii, jak i dolegliwości bólowych związanych z depresją [3, 4]. Utrzymujące się dolegliwości bólowe w przebiegu epizodu są predyktorem gorszej odpowiedzi na leczenie i chronicznego przebiegu choroby.

Przypadek 2.

Chora, lat 80, leczona psychiatrycznie od 2006 r. z rozpoznaniem zaburzenia depresyjnego nawracającego i uogólnionego zaburzenia lękowego. Wcześniej dwukrotnie hospitalizowana psychiatrycznie w latach 2009 i 2013 z powodu epizodów depresyjnych o nasileniu umiarkowanym z towarzyszącym lękiem i licznymi dolegliwościami somatycznymi.
Obecne pogorszenie samopoczucia stopniowo narastało od 4 miesięcy. Nastąpiło ono bez wyraźnej przyczyny, mimo że chora regularnie przyjmowała wenlafaksynę ER 150 mg/24 h i trazodon CR 100 mg na noc.
Pacjentka była w obniżonym nastroju i napędzie psychoruchowym, występowały: lęk wolnopłynący, anhedonia, obniżony apetyt.
W przeszłości była leczona kilkoma lekami z grupy SSRI i wenlafaksyną w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z mirtazapiną i trazodonem. Dłuższe, kilkuletnie remisje uzyskiwano po zastosowaniu sertraliny (150 mg/24 h), wenlafaksyny (225 mg/24 h) i połączenia wenlafaksyny (150 mg/24 h) z trazodonem CR (100 mg/24 h). Pozostałe leki stosowane poprzednio były nieskuteczne lub źle tolerowane.
Podczas wizyty przyznała, że 2 tygodnie temu zwiększyła sobie dawkę wenlafaksyny do 225 mg/24 h i zauważyła jedynie niewielką poprawę. Zdecydowano o utrzymaniu tego leczenia przez kolejne 2 tygodnie i zlecono wykonanie panelu badań laboratoryjnych w celu wykluczenia organicznych przyczyn pogorszenia samopoczucia, takich jak: niedokrwistość, hiponatremia czy niedoczynność tarczycy. Na kolejnej wizycie w wykonanych badaniach nie zaobserwowano żadnych istotnych odchyleń z wyjątkiem niedoboru witaminy D_3 (w związku z czym rozpoczęto suplementację doustną). Stan psychiczny chorej się nie zmienił, nadal czuła się bardzo źle. Zdecydowano o zmianie leczenia, utrzymano trazodon CR, odstawiono wenlafaksynę i włączono duloksetynę, początkowo w dawce 30 mg/24 h. Już po 2 tygodniach przyjmowania leku pacjentka deklarowała nieco lepsze samopoczucie. Zwiększono dawkę do 60 mg i uzyskano stopniową poprawę samopoczucia. Obecnie chora od 6 miesięcy stosuje leczenie skojarzone duloksetyną i trazodonem, którego skuteczność i tolerancja są bardzo dobre.

Komentarz
Osoby w wieku podeszłym stanowią grupę szczególnie trudną do leczenia. Zmiany związane zarówno z fizjologicznym starzeniem się, jak i różnymi chorobami somatycznymi wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Leczenie dodatkowo utrudnia stosunkowo nieduża liczba badań, w których uczestniczą osoby starsze. Dane zebrane w metaanalizie Thorlunda i wsp. potwierdzają zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w tej grupie chorych [5]. Warto zaznaczyć, że jest ona skuteczna w łagodzeniu lęku związanego z depresją [6] oraz ma europejską rejestrację w leczeniu zaburzenia lękowego uogólnionego [7].

Przypadek 3.

Pacjent, lat 36, żonaty, ma jedną córkę. Pracuje jako menadżer w dużej korporacji. Przez wiele lat uważał się za człowieka ogólnie zdrowego, choć skarżył się na uporczywe dolegliwości bólowe dolnego odcinka kręgosłu-

pa. Objawy te wiązał z siedzącym trybem pracy i raczej niewielką aktywnością fizyczną. Korzystał z praktycznie stałej pomocy fizykoterapeuty („wydałem na te zabiegi mały majątek"). Cztery lata temu doszło u niego do znaczącego nasilenia dolegliwości bólowych, bóle dotyczyły już nie tylko krzyża, ale też ramion, pleców, miały także znacznie większe nasilenie. Ponadto pojawiło się uczucie zmęczenia, ogólnego osłabienia, uczucie krótkiego oddechu, ucisku w klatce piersiowej. Chory poddał się wówczas wszechstronnej diagnostyce (w tym ortopedycznej, kardiologicznej i endokrynologicznej), która nie wykazała żadnych odchyleń. Konsultujący psychiatra rozpoznał epizod depresji z somatyzacją objawów i zaproponował leczenie wenlafaksyną. Jej zastosowanie okazało się trudne. Chory bezproblemowo tolerował tylko dawkę 75 mg/24 h, która była nieskuteczna. Po jej podniesieniu do 150 mg wystąpiły: nudności, spadek łaknienia, uczucie nadmiernej sedacji. Jednocześnie jednak chory zauważył poprawę nastroju i zmniejszenie nasilenia większości objawów somatycznych. Po rozmowie z psychiatrą i wobec dobrego nastawienia chorego do farmakoterapii zdecydowano o dołączeniu inhibitora pompy protonowej i kontynuacji leczenia z możliwością podwyższenia dawkowania. Po łącznie 10 tygodniach (i po samodzielnym, bez konsultacji z psychiatrą, podwyższeniu dawki wenlafaksyny do 225 mg) chory zgłosił bardzo istotną poprawę samopoczucia. Leczenie kontynuowano wówczas jeszcze przez 3 miesiące, chory sam je przerwał, ponieważ uważał, że czuje się dobrze.

Obecny epizod trwał od ok. 6 tygodni, chory sam (po uzyskaniu recepty od lekarza rodzinnego) włączył sobie ponownie wenlafaksynę. Nie odnotował jednak poprawy pomimo szybkiego podniesienia dawki do 150 mg/24 h. Występowały znaczne, praktycznie uniemożliwiające codzienne funkcjonowanie nasilenie objawów bólowych, bóle o zmiennych lokalizacjach (wędrujące), pleców, lędźwi, barków, łokci, uczucie duszności. Chory podkreślał także „wyjątkowo podły nastrój" i uczucie braku nadziei („lekarze nie wiedzą, co mi jest, już chyba z tego nie wyjdę"). Odbyto z chorym rozmowę edukacyjną, w której pokazano podobny przebieg objawów co przy pierwszym epizodzie. Zastosowano duloksetynę w dawce początkowej 30 mg, a po 7 dniach – 60 mg. Po 2 tygodniach, w następstwie informacji uzyskanych w kontakcie telefonicznym (częściowa poprawa w zakresie nastroju, niewielka zmiana w zakresie objawów bólowych), zadecydowano najpierw o utrzymaniu dawkowania, a po kolejnych 2 tygodniach – o jego stopniowym podwyższeniu do 120 mg/24 h. Chory dobrze tolerował leczenie, objawy ustąpiły zupełnie po 8 tygodniach stosowania dawki 120 mg. Warto podkreślić, że ustąpiły również wcześniej uporczywe „bóle krzyża", a nie tylko objawy somatyczne, które pojawiły się w trakcie epizodu depresji.

Komentarz

Duloksetyna, podobnie jak wenlafaksyna, może być rozważana jako opcja leczenia u chorych z depresją z towarzyszącym bólem. Co ważne, duloksetyna ma również udokumentowaną skuteczność w uporczywych dolegliwościach bólowych, w tym „bólach krzyża" (rejestracja FDA [*Food and Drug Administration*] w uporczywych bólach mięśniowo-szkieletowych i *osteoarthritis*). U opisywanego pacjenta wcześniej stosowana wenlafaksyna była efektywna jako lek przeciwdepresyjny (choć wywoływała wymagające zastosowania dodatkowej farmakoterapii działania niepożądane) oraz usunęła objawy somatyzacyjne w przebiegu epizodu depresji. Przewaga duloksetyny przejawiała się w dodatkowym, niezwiązanym z ustąpieniem objawów depresji, działaniem przeciwbólowym. Może być ono pomocne nie tylko w przypadku rezygnacji ze stosowania leków przeciwbólowych, ale także jako element wspomagający utrzymywanie pacjenta w terapii. Więcej danych na temat stosowania duloksetyny w leczeniu przewlekłego bólu mięśniowo-szkieletowego Czytelnik znajdzie w pracy poglądowej Smitha i wsp. [8].

Przypadek 4.

Pacjentka, lat 50, lecząca się z powodu depresji od ponad 20 lat. W tym czasie przebyła co najmniej 4 epizody choroby o nasileniu uzasadniającym włączenie lub zmianę leczenia. Nawroty depresji nie są jej jedynym problemem. Od okresu adolescencji określa siebie jako osobę, która „żyje w ciągłym strachu". Zamartwia się o swoich bliskich, niezwykle intensywnie przeżywa nawet względnie mało istotne wydarzenia („gdy się działo coś poważnego, to wtedy zupełnie nie spałam, wszystko się we mnie trzęsło, wyobrażałam sobie najgorsze, co się mogło przydarzyć, takie stałe czarnowidztwo"). Z powodu tych objawów (rozpoznawanych jako nerwica, chora

nigdy nie była diagnozowana przez psychiatrę) od wielu lat przyjmowała różne dawki benzodiazepin (zwykle diazepam, też bromazepam, alprazolam i temazepam). W trakcie nawrotów depresji zwykle wymagała znacznego podwyższania dawkowania benzodiazepin, nigdy nie powiodły się próby ich odstawienia. Ostatni epizod był skutecznie leczony escitalopramem, po ustąpieniu objawów prowadzono leczenie podtrzymujące dawką 10 mg/24 h, stale podawano też alprazolam w dawce dobowej 2 mg.

Obecne pogorszenie trwa od ok. 2 miesięcy. U chorej nastąpiło znaczne nasilenie objawów depresyjnych, stała się płaczliwa i apatyczna, wybudza się w nocy, odczuwa duże napięcie wewnętrzne, znacznie schudła i wycofała się z aktywności społecznych. Jednocześnie występuje u niej duże nasilenie objawów lękowych, głównie o obrazie przypominającym lęk uogólniony, ale doszło też do kilku ostrych napadów lęku z uczuciem „zamierania bicia serca", lęku przed śmiercią, z krótkotrwałymi zawężeniami pola przeżyć („jakbym widziała tylko to, co przede mną, nie wiedziałam, co się ze mną dzieje, gdzie jestem, to było przerażające").

Rozpoznano epizod depresji. Ponadto po raz pierwszy w życiu chorej zdiagnozowano zespół lęku uogólnionego, napady lęku panicznego oraz możliwe uzależnienie od benzodiazepin.

Podjęto próbę zwiększenia dawki escitalopramu do 20 mg/24 h, ale z powodu wydłużenia QTc zrezygnowano z tak wysokiego dawkowania. Wprowadzono leczenie łączone (escitalopram 10 mg + mirtazapina 15 mg), ale nie osiągnięto poprawy. Wobec nieskuteczności poprzednich prób terapii zdecydowano o zamianie leku – zastosowanie duloksetyny (stopniowa redukcja dawek uprzednio zalecanych leków, stopniowe włączanie duloksetyny, ostatecznie do dawki 90 mg/24 h). Po blisko 10 dniach stosowania dawki 60 mg nastąpiła widoczna redukcja objawów lękowych. Pełną poprawę przeciwdepresyjną uzyskano po mniej więcej 6 tygodniach leczenia i stosowania wyższej dawki (90 mg/24 h). Udało się ponadto zredukować dawkę alprazolamu do 0,5 mg. Chora rozpoczęła pracę z psychoterapeutą.

Komentarz

Opisywana chora stanowi dość typowy przypadek nierozpoznanego wcześnie i źle leczonego zespołu lęku uogólnionego (GAD, *generalized anxiety disorder*). Z długoterminowych obserwacji klinicznych wiadomo, że u pacjentów z tą chorobą pospolicie rozwija się uzależnienie od benzodiazepin, a po latach nieprawidłowego leczenia bardzo typowe jest pojawianie się objawów depresji. Typowe dla takich chorych jest również zjawisko obserwowane u pacjentki, czyli znaczne nasilenie objawów lękowych w trakcie epizodu depresji, czasem o bardziej złożonej niż GAD symptomatyce. Duloksetyna ma nie tylko udokumentowaną skuteczność w leczeniu depresji, ale jest również dobrą opcją terapeutyczną w GAD [9], a także w depresji z towarzyszącym lękiem [6]. U opisywanej pacjentki kluczowe było naturalnie postawienie poprawnej, pełnej diagnozy. Ze względu na współwystępowanie GAD i depresji wybór duloksetyny wydawał się najbardziej racjonalny. Znacząca redukcja nasilenia lęku nie tylko zmniejszyła zapotrzebowanie na benzodiazepinę, ale też umożliwiła rozpoczęcie oddziaływań psychoterapeutycznych. W przypadku pacjentki potwierdziła się także obserwacja z badań klinicznych wskazująca, że wczesna poprawa w zakresie objawów lękowych (tu po 10 dniach) jest predyktorem remisji objawowej u chorych leczonych duloksetyną [10].

Adres do korespondencji:
dr n. med. Marcin Wojtera
e-mail: marcin.s.wojtera@gmail.com

prof. dr hab. n. med. Tomasz Sobów
e-mail: tomasz.sobow@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo:

1. Girardi P., Pompili M., Innamorati M. et al.: Duloxetine in acute major depression: review of comparisons to placebo and standard antidepressants using dissimilar methods. Hum. Psychopharmacol. 2009; 24(3): 177-190.
2. Bradley A.J., Lenox-Smith A.J.: Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. J. Psychopharmacol. 2013; 27(8): 740-758.
3. Fava M., Mallinckrodt C.H., Detke M.J. et al.: The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates? J. Clin. Psychiatry 2004; 65(4): 521-530.
4. Lunn M.P., Hughes R.A., Wiffen P.J.: Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. Cochrane Database Syst. Rev. 2014; 1: CD007115.
5. Thorlund K., Druyts E., Wu P. et al.: Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. J. Am. Geriatr. Soc. 2015; 63(5): 1002-1009.
6. Dunner D.L., Goldstein D.J., Mallinckrodt C. et al.: Duloxetine intreatment of anxiety symptoms associated with depression. Depress. Anxiety. 2003; 18(2): 53-61.
7. Baldwin D., Woods R., Lawson R. et al.: Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011; 342: d1199.
8. Smith H.S., Smith E.J., Smith B.R.: Duloxetine in the management of chronic musculoskeletal pain. Ther. Clin. Risk Manag. 2012; 8: 267-277.
9. Zhang Y., Huang G., Yang S. et al.: Duloxetine in treating generalized anxiety disorder in adults: A meta-analysis of published, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Asia Pac. Psychiatry 2016; 8: 215-225.
10. Pollack M.H., Kornstein S.G., Spann M.E. et al.: Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. J. Psychiatry Res. 2008; 42: 1176-1184.

Zastosowanie duloksetyny w leczeniu depresji w populacjach pacjentów obciążonych somatycznie i u chorych w wieku podeszłym – teoria vs praktyka

The use of duloxetine in the treatment of depression in the population of patients with somatic diseases and in older adults – theory vs. practice

dr n. med. Anna Z. Antosik-Wójcińska

Kierownik Oddziału Chorób Afektywnych i Pracowni Elektrowstrząsów, II Klinika Psychiatryczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Łukasz Święcicki

Streszczenie:
Duloksetyna jest skutecznym i bezpiecznym lekiem przeciwdepresyjnym. Jego korzystny profil farmakodynamiczny i zrównoważone oddziaływanie na przekaźnictwo serotoninergiczne i noradrenergiczne pozwalają na stosowanie go również u pacjentów obciążonych somatycznie i u chorych w wieku podeszłym. Przedstawiamy przykłady zastosowania duloksetyny oraz praktyczne rady i korzyści wynikające z podawania tego leku.
Słowa kluczowe: duloksetyna, depresja, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SNRI, depresja wieku podeszłego

Abstract:
Duloxetine is an effective and safe antidepressant whose beneficial pharmacodynamic profile and sustainable impact on the serotonergic and noradrenergic neurotransmission, allow the use of this drug in populations of patients with somatic diseases and in older adults. We present situations in which we can use duloxetine, practical advice and benefits of duloxetine.
Key words: duloxetine, depression, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI, depression in older adults

WSTĘP

Przedstawiamy cztery opisy przypadków pacjentów leczonych z powodu depresji z towarzyszącymi dolegliwościami bólowymi, depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających, u chorych obciążonych somatycznie, u których modyfikacje farmakoterapii wiązały się z wystąpieniem istotnych działań niepożądanych lub pogorszenia stanu somatycznego lub psychicznego. Przedstawione opisy kliniczne stanowią przykłady zastosowania duloksetyny w trudnych sytuacjach klinicznych, z którymi borykają się lekarze zajmujący się terapią depresji. Mamy nadzieję, że przedstawione przypadki i komentarze, odwołujące się do współczesnej wiedzy medycznej, standardów leczenia psychiatrycznego i wyników badań, okażą się przydatne w codziennej praktyce klinicznej.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

48-letnia pacjentka od niemal 20 lat leczona z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów oraz nadciśnienia tętniczego zgłosiła się do psychiatry z powodu narastającego od ponad 2 miesięcy przygnębienia i zobojętnienia. Nigdy nie pracowała zawodowo, zajmowała się domem i dziećmi. Była uznawana w rodzinie za znakomitą gospodynię i kucharkę. W gabinecie pacjentka relacjonowała, że od kilku miesięcy „jest jej wszystko jedno". Czuła się nieustająco zmęczona, przeciążona obowiązkami. W ciągu dnia płakała, podczas oglądania telewizji czy w rozmowach z bliskimi miała trudności w kontrolowaniu emocji. Zaczęło narastać u niej poczucie beznadziejności. Codziennie robiła „bilans swojego życia" i codziennie „wychodził on ujemnie". Zaczęła mieć poczucie, że jest „nieudacznikiem życiowym". Poranne wstawanie, sprzątanie, gotowanie, sprawiały jej coraz większą trudność. Kupowała w supermarkecie gotowe dania, które potem odgrzewała. Przestała sprzątać (domownicy narzekali, że mieszkanie jest zaniedbane), przez większość dnia leżała w łóżku, patrząc w sufit. Spała po 10–11 h dziennie. Zaczęła ograniczać posiłki, jak twierdziła: „już po kilku kęsach czuła się pełna i nie miała siły jeść dalej". Podczas badania psychiatrycznego była prawidłowo wszechstronnie zorientowana, w kontakcie logicznym wyraźnie spowolniała psychoruchowo, płaczliwa, potwierdzała poczucie beznadziejności i myśli rezygnacyjne. Nie ujawniała objawów wytwórczych.

W terapii zastosowano wenlafaksynę początkowo w dawce 37,5 mg/24 h, a następnie 75 mg/24 h. Od włączenia leku utrzymywał się silny ból głowy, który nasilił się wraz ze zwiększeniem dawki. Przy dawce 75 mg/24 h wystąpiły zwyżki ciśnienia do 170/100 mmHg, pojawiła się również bezsenność. Dołączono trazodon stosowany na noc w dawce 75 mg/24 h, a następnie 150 mg/24 h. Nie przyniosło to poprawy w zakresie zaburzeń snu, wobec czego odstawiono lek. Po dołączeniu mirtazapiny w dawce 30 mg/24 h pacjentce udawało się przespać z przerwami 4–5 h. Przy próbie zwiększenia dawki wenlafaksyny do 150 mg/24 h chora trafiła na SOR z powodu zwyżki ciśnienia do 230/110 mmHg, nasiliła się ponownie bezsenność, a „ból głowy stał się nie do zniesienia". Przez cały ten okres utrzymywały się również nasilone objawy bólowe ze strony stawów, pacjentka miała coraz większe trudności z poruszaniem się, była zmuszona codziennie zażywać leki przeciwbólowe. Wenlafaksynę zastąpiono duloksetyną. Po zmianie leku nie obserwowano zwyżek ciśnienia tętniczego, po odstawieniu wenlafaksyny ustąpił także ból głowy. Pacjentka zaczęła przesypiać całe noce. Podczas terapii duloksetyną w dawce 60 mg/24 h sen nocny się nie pogorszył. Po kilku tygodniach zaczęto obserwować poprawę stanu psychicznego. Zmniejszyło się także znacząco nasilenie dolegliwości bólowych ze strony stawów.

Komentarz

Bóle głowy, zaburzenia snu nocnego i wahania ciśnienia tętniczego należą do często spotykanych w trakcie terapii wenlafaksyną działań niepożądanych. Chociaż zarówno wenlafaksyna, jak i duloksetyna należą do grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitors*), ta druga charakteryzuje się bardziej zrównoważonym działaniem na transporter serotoninowy i noradrenergiczny. W przypadku wenlafaksyny do uzyskania znaczącego efektu noradrenergicznego konieczne jest stosowanie wysokich dawek leku, co często wiąże się z nasileniem działań niepożądanych i gorszą tolerancją leczenia. W przypadku duloksetyny już w odniesieniu do podstawowej dawki 60 mg/24 h możemy

mówić o skutecznym działaniu na przekaźnictwo serotoninergiczne i noradrenergiczne. Najczęściej spotykane w trakcie terapii duloksetyną działania niepożądane to te ze strony przewodu pokarmowego, głównie nudności, zaparcia, spadek apetytu czy suchość w jamie ustnej. W praktyce klinicznej rzadziej obserwowane są bóle głowy, bezsenność czy zwyżki ciśnienia tętniczego. W badaniach klinicznych w przypadku dawek duloksetyny 60 mg/24 h obserwowano jedynie niewielki wzrost ciśnienia tętniczego (średnio o 12 mmHg ciśnienia skurczowego i o 7 mmHg rozkurczowego) [1]. Większy występuje przy zastosowaniu wysokich dawek duloksetyny – 120 mg/24 h i zwykle dotyczy kilku pierwszych dni po zwiększeniu dawki leku. Badania kliniczne i codzienna praktyka lekarska potwierdzają skuteczność duloksetyny w leczeniu depresji, szczególnie w odniesieniu do depresji z towarzyszącymi objawami somatycznymi. Shueler i wsp. dowiedli podobnej skuteczności klinicznej duloksetyny w dawkach 60–120 mg/24 h oraz wenlafaksyny w dawkach przekraczających 75 mg/24 h [2]. Wśród leków przeciwdepresyjnych łagodzących ból skuteczność kliniczną wykazano przede wszystkim w odniesieniu do amitryptyliny, wenlafaksyny oraz duloksetyny. Działanie antycholinergiczne trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych oraz liczne działania niepożądane pojawiające się w trakcie terapii ograniczają możliwości ich stosowania, szczególnie w odniesieniu do osób w starszym wieku, obciążonych somatycznie, wrażliwych na działania uboczne leków. Zastosowanie duloksetyny stwarza możliwość skutecznego leczenia depresji oraz jednoczesnego zwalczania towarzyszących objawów bólowych przy zastosowaniu dawki podstawowej, która jest równocześnie skuteczną dawką terapeutyczną.

Przypadek 2.

70-letni pacjent zgłosił się do poradni zdrowia psychicznego z powodu braku skuteczności dotychczas prowadzonego przez innego psychiatrę leczenia przeciwdepresyjnego. Objawy depresyjne utrzymywały się u pacjenta od ok. 2 lat. Przygnębieniu i obniżeniu aktywności towarzyszyły liczne dolegliwości bólowe (bóle całego ciała utrudniające poruszanie się, bóle rąk i nóg), których przyczyny nie ustalono, pomimo licznych konsultacji specjalistycznych i podejmowanych badań diagnostycznych. Badanie RTG i z zastosowaniem rezonansu magnetycznego wykazały jedynie nieznaczne zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa. Pacjent, dotychczas aktywny i pogodny, od 2 lat ograniczał kontakty z ludźmi, niemal nie wychodził z domu, porzucił zainteresowania. Zgłaszał przygnębienie, poczucie braku życiowych perspektyw, trudności związane z codziennym funkcjonowaniem, lęk, obawy o przyszłość i o własne zdrowie. Negował myśli samobójcze. Relacjonował, że mimo prób leczenia farmakologicznego (najpierw escitalopramem, potem paroksetyną) nasilenie objawów od 2 lat pozostaje na stałym poziomie. Jako przyczynę odstawienia escitalopramu podawał brak jego skuteczności oraz niemożność zwiększenia dawki z uwagi na zmiany w zapisie EKG. Po odstawieniu escitalopramu kontrolny zapis EKG był prawidłowy. Również leczenie paroksetyną nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Po włączeniu leku nastąpiło znaczne zwiększenie apetytu, w ciągu miesiąca pacjent przytył 11 kg, co było dla niego absolutnie nieakceptowalne (przez całe życie był szczupłym mężczyzną, zaś po zastosowaniu leczenia paroksetyną pojawiła się otyłość brzuszna). Pojawiły się także zaburzenia widzenia, pogorszenie jego ostrości i trudności w oddawaniu moczu. Pacjent odstawił lek i zgłosił się do innego lekarza. W wykonanych badaniach podstawowych nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Zapis EKG był prawidłowy.

Lekarz psychiatra zdecydował o włączeniu duloksetyny w dawce 30 mg/24 h; po kilku dniach podwyższono ją do 60 mg/24 h. Lek był przez pacjenta dobrze tolerowany, nie obserwowano działań niepożądanych. W ciągu miesiąca od włączenia duloksetyny stwierdzono znaczne zmniejszenie nasilenia objawów bólowych, poprawę aktywności i nastroju. W ciągu kilku kolejnych miesięcy uzyskano pełną remisję, pacjent wrócił do funkcjonowania przedchorobowego.

Komentarz

Wybór escitalopramu jako leku pierwszego rzutu jest zgodny z algorytmem postępowania w depresji wieku podeszłego. Escitalopram, podobnie jak citalopram, sertralina, paroksetyna czy duloksetyna, należą do skutecznych i dobrze tolerowanych u osób w starszym wieku leków przeciwdepresyjnych. W trakcie leczenia escitalopramem czy citalopramem należy zwrócić uwagę na ryzyko wydłużenia odstępu QT, na które szczególnie podatne są osoby starsze. Po odstawieniu escitalopramu

kontrolny zapis EKG był prawidłowy. Romera i wsp. wykazali, że w grupie pacjentów chorych na depresję z towarzyszącymi objawami bólowymi w przypadku braku poprawy w czasie 4 tygodni leczenia escitalopramem zmiana na duloksetynę była skuteczniejsza niż kontynuacja leczenia escitalopramem przez kolejne 4 tygodnie [3]. Wyniki badania pokrywają się w tym przypadku z obserwacjami z codziennej praktyki klinicznej. W przypadku miesięcznego braku reakcji na leczenie zmiana leku wydaje się rozsądniejsza niż próba zwiększenia dawki (szczególnie, że w tym przypadku nie byłoby to możliwe z powodu zmian w zapisie EKG). Chociaż w odniesieniu do chorych w wieku podeszłym w razie niepowodzenia terapii SSRI proponuje się zmianę na inny lek z tej grupy, uznając inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny za najbezpieczniejsze w tej populacji wiekowej, dokonana zmiana na kolejny SSRI nie przyniosła poprawy stanu psychicznego, a doprowadziła do pojawienia się poważnych działań niepożądanych. Wybór paroksetyny jako leku drugiego rzutu wydaje się o tyle ryzykowny, że lek ten wykazuje działanie antycholinergiczne – blokuje cholinergiczne receptory muskarynowe. Prawdopodobnie właśnie to działanie było powodem wystąpienia zaburzeń akomodacji gałki ocznej na widzenie z bliska oraz trudności w oddawaniu moczu. Dopiero zmiana leku na duloksetynę przyniosła poprawę w zakresie redukcji objawów depresyjnych i bólowych, przy dobrej tolerancji leczenia. Papakostas i wsp. wskazują na przewagę leków z grupy SNRI nad SSRI w leczeniu epizodu depresyjnego [4]. Raskin i wsp. w badaniu obejmującym ponad 300 chorych z depresją powyżej 65. r.ż. randomizowanych w stosunku 2 : 1 wykazali skuteczność i bezpieczeństwo terapii duloksetyną w populacji starszych pacjentów [5]. Potwierdzili także wcześniejsze obserwacje, że terapia duloksetyną może się skutecznie przyczyniać do redukcji dolegliwości bólowych i do poprawy funkcji poznawczych.

Przypadek 3.

65-letni mężczyzna zgłosił się do psychiatry z powodu nawrotu objawów depresyjnych, który wystąpił 2 tygodnie po odstawieniu duloksetyny. Pacjent przyjmował lek przez pół roku. Obecny epizod był szóstym epizodem depresyjnym w życiu pacjenta. Dwukrotnie miały one tak ciężki przebieg, że konieczna była kilkumiesięczna hospitalizacja psychiatryczna. Trzy z dotychczasowych epizodów chorobowych wydarzyły się w ciągu ostatnich 5 lat. U pacjenta nigdy nie występowała hipomania/mania. Z powodu nawrotu objawów depresyjnych zdecydowano o powrocie do leczenia duloksetyną w dawce 60 mg/24 h. Pacjent przyjmuje lek nieprzerwanie od niemal 2 lat. W tym czasie nie obserwowano pogorszenia stanu psychicznego.

Komentarz

Podstawowym celem leczenia epizodu depresyjnego jest uzyskanie jak najszybszej odpowiedzi terapeutycznej i remisji objawowej. Poprawa objawowa bez pełnej odpowiedzi terapeutycznej lub całkowitego ustąpienia objawów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu. Po osiągnięciu remisji leczenie przeciwdepresyjne powinno trwać co najmniej 6 miesięcy, a zdaniem niektórych badaczy – co najmniej 9 miesięcy. W przypadku epizodu depresyjnego o ciężkim przebiegu, z myślami samobójczymi, nasilonymi objawami somatycznymi, lub o długotrwałym przebiegu leczenie należy kontynuować przez co najmniej 9 miesięcy, a po tym okresie decyzja o jego zakończeniu powinna być zawsze podejmowana z rozwagą i ostrożnością. Osoby w podeszłym wieku stanowią populację, która jest szczególnie narażona na wystąpienie objawów odstawiennych, zatem odstawienie powinno poprzedzać stopniowe zmniejszanie dawek leków. Zbyt wczesne odstawienie leków stanowi jedną z najczęstszych przyczyn pogorszenia stanu psychicznego. Wielu pacjentów przerywa terapię tuż po ustąpieniu objawów chorobowych, dlatego też już na pierwszych wizytach należy uprzedzać chorych o konieczności długotrwałego zażywania leków oraz o ryzyku wynikającym z przedwczesnego zakończenia leczenia. Skuteczne zapobieganie nawrotom depresji stanowi jedno z największych wyzwań współczesnej psychiatrii. Perahia i wsp. wykazali skuteczność duloksetyny w zapobieganiu nawrotom dużej depresji [6]. Ryzyko nawrotu podczas 26-tygodniowej obserwacji wyniosło ok. 20% w grupie przyjmującej duloksetynę w porównaniu z ok. 40% w grupie placebo. W innym badaniu oceniano grupę pacjentów szczególnie narażonych na nawrót choroby (depresja nawracająca, przebyte co najmniej trzy epizody w ciągu ostatnich 5 lat). Odsetek nawrotów wynosił 33% w grupie przyjmującej placebo w porównaniu z 14% w grupie przyjmującej duloksetynę [7]. W odnie-

sieniu do chorych, u których osiągnięcie remisji było poprzedzone wielokrotnymi modyfikacjami leczenia farmakologicznego, pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi, w tym z zaburzeniami z tendencją do częstych nawrotów, należy rozważyć wydłużenie leczenia przeciwdepresyjnego. Długoterminowe stosowanie duloksetyny wydaje się obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu zapobiegawczym nawrotów depresji.

Przypadek 4.

62-letni pacjent obciążony somatycznie chorobą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami czynności nerek (rozpoznanie: przewlekła choroba nerek w stadium pierwszym, kreatynina 1,12 mg/dl, mocznik 40 mg/dl, GFR > 60 ml/min) od niemal 3 miesięcy był leczony z powodu depresji sertraliną, przez pierwsze 2 tygodnie w dawce 50 mg/24 h, przez kolejny miesiąc w dawce 100 mg/24 h, a następnie 150 mg/24 h. Terapia nie przyniosła żadnej poprawy. U pacjenta utrzymywały się: smutek, apatia, anhedonia, zaburzenia snu, obniżenie apetytu, płaczliwość, skłonność do rozpamiętywania przykrych zdarzeń z przeszłości. W ciągu 4 miesięcy schudł 8 kg. Wcześniej rzutki, dynamiczny, aktywny zawodowo, właściciel firmy, od kilku miesięcy z trudem radził sobie z obowiązkami zawodowymi, cedował trudniejsze zadania na swoich pracowników, w domu zamykał się w gabinecie, niechętnie podejmował rozmowy. Żona pacjenta relacjonowała, że przestał się interesować domem, dziećmi, wnukami, izolował się od ludzi, stał się mrukliwy i wycofany. Ani pacjent, ani jego bliscy nie zauważyli jakiejkolwiek poprawy w trakcie leczenia sertraliną.

Odstawiono sertralinę i włączono duloksetynę, początkowo w dawce 30 mg/24 h, a następnie 60 mg/24 h. Nie obserwowano zmian wysokości ciśnienia tętniczego mierzonego przez pacjenta regularnie dwa razy dziennie. Chory dobrze tolerował włączone leczenie. Poza utrzymującymi się przez kilka pierwszych dni terapii niewielkimi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, nie obserwowano działań niepożądanych. Nie stwierdzono pogorszenia funkcji nerek. Po 2 tygodniach nastąpiła zmiana w zachowaniu pacjenta. Wróciła energia, łatwiej mu było skoncentrować uwagę, zaczął ponownie uczestniczyć w życiu rodziny i funkcjonowaniu firmy. Po 1,5 miesiąca obserwowano pełne ustąpienie objawów choroby. Pacjent i jego bliscy relacjonowali, że „jest jak przed chorobą".

Komentarz

Zaburzenia czynności nerek ograniczają możliwości stosowania leków przeciwdepresyjnych. Najlepszym wyborem jest lek, w przypadku którego nie ma konieczności modyfikacji dawki pomimo upośledzonej funkcji nerek. W przypadku duloksetyny przy GFR przekraczającym 60 ml/min można stosować pełną dawkę, czyli 60 mg/24 h. Dopiero GFR < 30 ml/min stanowi przeciwwskazanie do jej stosowania. Nieskuteczność terapii lekiem z grupy SSRI stanowi czynnik ryzyka niepowodzenia kolejnej terapii z zastosowaniem leku o tym samym mechanizmie działania. Uzasadniony wydaje się zatem wybór leku z grupy SNRI. W tym przypadku zastosowanie duloksetyny pozwoliło na szybkie uzyskanie poprawy, przy jednoczesnej dbałości o bezpieczeństwo terapii i dobrą tolerancję leczenia.

Adres do korespondencji:
dr n. med. Anna Z. Antosik-Wójcińska
Oddział Chorób Afektywnych, II Klinika Psychiatryczna,
Instytut Psychiatrii i Neurologii
02-957 Warszawa, ul. Sobieskiego 9
e-mail: aantosik@ipin.edu.pl

Piśmiennictwo:

1. Derby M.A., Zhang L., Chappell J.C. et al.: The effects of supratherapeutic doses of duloxetine on blood pressure and pulse rate. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2007; 49: 384-393.
2. Shueler Y.B., Koesters M., Wieseler B. et al.: A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data. Acta Psychiatr. Scand. 2011; 123: 247-265.
3. Romera I., Perez V., Menchon J.M. et al.: Early vs. conventional switching of antidepressants in patients with MDD and moderate to severe pain: a double-blind randomized study. J. Affect. Disord. 2012; 143: 47-55.
4. Papakostas G.I., Thase M.E., Fava M. et al.: Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. Biol. Psychiatry 2007; 62: 1217-1227.
5. Raskin J., Wiltse C.G., Siegal A. et al.: Efficacy of duloxetine on cognition, depression and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. Am. J. Psychiatry 2007; 164: 900--909.
6. Perahia D.G., Gilaberte I., Wang F. et al.: Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study. Br. J. Psychiatry 2006; 188: 346-353.
7. Perahia D.G., Maina G., Thase M.E. et al.: Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J. Clin. Psychiatry 2009; 70: 706-716.

DULSEVIA®

duloksetyna

30 mg 60 mg 28 kapsułek dojelitowych

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Dulsevia, 30 mg, kapsułki dojelitowe, twarde Dulsevia, 60 mg, kapsułki dojelitowe, twarde. **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 30 mg duloksetyny (*Duloxetinum*) (w postaci duloksetyny chlorowodorku). Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 60 mg duloksetyny (*Duloxetinum*) (w postaci duloksetyny chlorowodorku). Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza 30 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera do 43 mg sacharozy. 60 mg: każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera do 87 mg sacharozy. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Kapsułka dojelitowa, twarda. 30 mg: białe do prawie białych peletki w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 3 (średnia długość: 15,9 mm). Korpus kapsułki jest biały a wieczko kapsułki jest ciemnonieb iebieskie. Na korpusie kapsułki znajduje się czarny napis „30". 60 mg: białe do prawie białych peletki w twardej żelatynowej kapsułce o rozmiarze 1 (średnia długość: 19,4 mm). Korpus kapsułki jest żółtawozielony a wieczko kapsułki jest ciemnonieb iebieskie. Na korpusie kapsułki znajduje się czarny napis „60". **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE** **4.1 Wskazania do stosowania** Leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Leczenie bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych. Produkt leczniczy Dulsevia jest wskazany do stosowania u dorosłych. Dodatkowe informacje, patrz punkt 5.1. **4.2 Dawkowanie i sposób podawania** Dawkowanie *Duże zaburzenia depresyjne* Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie można rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 mg do 120 mg na dobę. *Zaburzenia lękowe uogólnione* Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów. U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz też zalecenia dotyczące dawkowania powyżej). Wykazano skuteczność dawek do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom. *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej* Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą (patrz punkt 5.2). Dlatego, u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią kliniczną mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników. Należy regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oceniać korzyści z leczenia (patrz punkt 5.1). *Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku* Nie zaleca się dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Dulsevia u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub zaburzeniami lękowymi uogólnionymi w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane (patrz punkty 4.4 i 5.2). *Zaburzenia czynności wątroby* Stosowanie produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby jest przeciwskazane (patrz punkty 4.3 i 5.2). *Zaburzenia czynności nerek* Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min). Stosowanie produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwskazane (klirens kreatyniny <30 ml/min; patrz punkt 4.3). *Dzieci i młodzież* Duloksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Brak dostępnych danych. *Przerwanie leczenia* Należy unikać nagłego przerwania stosowania duloksetyny. W przypadku zakończenia leczenia produktem leczniczym Dulsevia należy stopniowo zmniejszać dawkę w ciągu przynajmniej 1 do 2 tygodni w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie do zniesienia dla pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie. Sposób podawania Produkt leczniczy Dulsevia jest przeznaczony do stosowania doustnego. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Dulsevia z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) (patrz punkt 4.5). Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie należy stosować produktu leczniczego Dulsevia w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych leków powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu (patrz punkt 4.5). Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) (patrz punkt 4.4). Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktu leczniczego Dulsevia u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na potencjalne ryzyko przełomu nadciśnieniowego (patrz punkty 4.4 i 4.8). **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** *Epizody manii i napady padaczkowe* Produkt leczniczy Dulsevia należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem zaburzeń afektywnych dwubiegunowych i (lub) napadów padaczkowych. *Rozszerzenie źrenic (mydriaza)* Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Dlatego należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Dulsevia pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem. *Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca* U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i leków, które mogą powodować zaburzenia jej metabolizmu (patrz punkt 4.5). U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie duloksetyny (patrz punkt 4.8). U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną (patrz punkt 4.3). *Zaburzenia czynności nerek* U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny <30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - patrz punkt 4.3. Informacje dotyczące pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podano w punkcie 4.2. *Zespół serotoninowy* Tak jak w przypadku innych leków serotoninergicznych, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, 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 (patrz punkty 4.3 i 4.5). Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie tętnicze krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe [np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka]. Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotoninergicznych, które mogą wpływać na neuroprzekaźnictwo serotoninergiczne i (lub) dopaminergiczne, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki. *Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)* Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia z lekami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) mogą częściej występować działania niepożądane. *Samobójstwo Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lękowe uogólnione:* Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu. Ogólnie, doświadczenia kliniczne pokazują, że ryzyko samobójstw może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy stanu pacjenta. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt leczniczy Dulsevia, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadzie i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Zgłaszano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.8). Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu. *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej* Podobnie jak w przypadku innych leków o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zgłaszano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć. *Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat* Produktu leczniczego Dulsevia nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych (patrz punkt 5.1). Ponadto, brak długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania duloksetyny u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.8). *Krwotok* Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących 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 duloksetyny zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne. *Przerwanie leczenia* Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych duloksetyną i u 23% pacjentów otrzymujących placebo. Ryzyko objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) oraz inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki leku, a także od szybkości 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 duloksetyny. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta (patrz punkt 4.2). *Osoby w podeszłym wieku* Dane dotyczące stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i zaburzeniami lękowymi uogólnionymi są ograniczone. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 5.2). *Akatyzja, niepokój psychoruchowy* Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przygnębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe. *Produkty lecznicze zawierające duloksetynę* Duloksetyna jest stosowana pod różnymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych. *Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych* Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenie wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość z tych działań niepożądanych wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało głównie na poziomie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne leki, które mogą powodować uszkodzenia wątroby. *Sacharoza* Produkt leczniczy Dulsevia zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego. **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji** *Inhibitory monoaminooksydazy (IMAO):* Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego, nie należy stosować duloksetyny jednocześnie z nieselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO) lub w okresie przynajmniej 14 dni po przerwaniu leczenia IMAO. Ze względu na okres półtrwania duloksetyny, powinno upłynąć przynajmniej 5 dni od odstawienia produktu leczniczego Dulsevia przed rozpoczęciem stosowania IMAO (patrz punkt 4.3). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia i selektywnych, odwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO), takich jak moklobemid (patrz punkt 4.4). Antybiotyk linezolid jest odwracalnym, nieselektywnym IMAO i nie należy go stosować u pacjentów leczonych produktem leczniczym Dulsevia (patrz punkt 4.4). *Inhibitory CYP1A2:* Ponieważ duloksetyna jest metabolizowana przez CYP1A2, jednoczesne stosowanie duloksetyny i silnych inhibitorów CYP1A2 może spowodować zwiększenie stężenia duloksetyny. Fluwoksamina (w dawce 100 mg raz na dobę), silny inhibitor CYP1A2, zmniejszała pozorny klirens osoczowy duloksetyny o około 77% i zwiększała pole pod krzywą AUC_{0-t}, sześciokrotnie. Z tego powodu nie należy podawać produktu leczniczego Dulsevia w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP1A2, takimi jak fluwoksamina (patrz punkt 4.3). *Produkty lecznicze działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN):* Z wyjątkiem przypadków opisanych w niniejszym punkcie, nie przeprowadzono systematycznej oceny ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na OUN. Z tego powodu zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia z innymi produktami leczniczymi lub substancjami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy, w tym z alkoholem i lekami uspokajającymi (np. benzodiazepiny, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwpsychotyczne, fenobarbital, leki przeciwhistaminowe o działaniu uspokajającym). *Substancje działające na receptory serotoninergiczne:* W rzadkich przypadkach zgłaszano zespół serotoninowy u pacjentów stosujących jednocześnie selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) lub noradrenaliny (SNRI) i leki działające na receptory serotoninergiczne. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Dulsevia z lekami metabolizowanymi głównie przez CYP2D6 (rysperydon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak nortryptylina, amitryptylina i imipramina), w szczególności gdy mają wąski indeks terapeutyczny (np. flekainid, propafenon i metoprolol). *Doustne środki antykoncepcyjne i inne leki steroidowe:* Wyniki badań *in vitro* wskazują, że duloksetyna nie pobudza katalitycznej aktywności CYP3A. Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji *in vivo. Przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe produkty lecznicze:* Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i doustnych leków przeciwzakrzepowych lub przeciwpłytkowych, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia wynikającego z interakcji farmakodynamicznej. Ponadto, zgłaszano zwiększenie wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio) w przypadku jednoczesnego stosowania u pacjentów duloksetyny i warfaryny. Natomiast skojarzone stosowanie duloksetyny i warfaryny w ustalonych warunkach, u zdrowych ochotników, podczas klinicznego badania farmakologicznego nie powodowało klinicznie istotnej zmiany współczynnika INR w stosunku do wartości początkowej, oraz w farmakokinetyce R- lub S-warfaryny. *Wpływ innych produktów leczniczych na duloksetynę Leki zobojętniające sok żołądkowy i antagoniści receptora histaminowego H2:* Jednoczesne stosowanie duloksetyny z lekami zobojętniającymi zawierającymi glin i magnez lub duloksetyny z famotydyną nie wpływało w sposób istotny na szybkość ani na stopień wchłaniania duloksetyny po doustnym podaniu dawki 40 mg. *Substancje zwiększające aktywność CYP1A2:* Analizy farmakokinetyczne wykazały, że u osób palących stężenie duloksetyny w osoczu jest prawie o 50% mniejsze niż u osób niepalących. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację** Płodność Stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność u mężczyzn, natomiast u kobiet skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek. Ciąża Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy stopień narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. persistent pulmonary hypertension in the newborn, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny). Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Objawy odstawienia duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w przyjmowaniu pokarmu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu. Produkt leczniczy Dulsevia można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajdą 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 dobowa w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dulsevia w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt. **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn** Nie przeprowadzono badań nad wpływem duloksetyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Podczas stosowania produktu leczniczego Dulsevia może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby unikali potencjalnie niebezpiecznych czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn, w przypadku wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy. **4.8 Działania niepożądane** *a. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa* Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących duloksetynę były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia. *b. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych* W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. *Tabela 1: Działania niepożądane* Ocena częstości występowania: bardzo często (≥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.

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
		Zapalenie krtani		
Zaburzenia układu immunologicznego				
			Reakcja anafilaktyczna Zespół nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne				
			Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
	Zmniejszenie łaknienia	Hiperglikemia (zgłaszana głównie u pacjentów z cukrzycą)	Odwodnienie Hiponatremia Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)[6]	
Zaburzenia psychiczne				
	Bezsenność Pobudzenie Zmniejszenie libido Lęk Zaburzenia orgazmu Niezwykłe sny	Samobójcze myśli[5,7] Zaburzenia snu Bruksizm Dezorientacja Apatia	Samobójcze zachowania[5,7] Stan pobudzenia maniakalnego Omamy Agresja i gniew[4]	
Zaburzenia układu nerwowego				
Ból głowy Senność	Zawroty głowy Letarg Drżenie Parestezja	Drgawki kloniczne mięśni Akatyzja[7] Nerwowość Zaburzenia uwagi Zaburzenia smaku Dyskineza Zespół niespokojnych nóg Pogorszenie jakości snu	Zespół serotoninowy[6] Drgawki[1] Niepokój psychoruchowy[6] Objawy pozapiramidowe[6]	
Zaburzenia oka				
	Niewyraźne widzenia	Rozszerzenie źrenicy Zaburzenia widzenia	Jaskra	
Zaburzenia ucha i błędnika				
	Szumy w uszach[1]	Zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika Ból ucha		
Zaburzenia serca				
	Kołatanie serca	Tachykardia Arytmia nadkomorowa, głównie migotanie przedsionków		
Zaburzenia naczyniowe				
	Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi[3] Nagłe zaczerwienienie twarzy	Omdlenia[2] Nadciśnienie tętnicze[3,7] Niedociśnienie ortostatyczne[2] Uczucie zimna w kończynach	Przełom nadciśnieniowy[3,6]	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
	Ziewanie	Ucisk w gardle Krwawienie z nosa		

Zaburzenia żołądka i jelit				
Nudności Suchość w jamie ustnej	Zaparcie Biegunka Ból brzucha Wymioty Niestrawność Wzdęcia	Krwotok z przewodu pokarmowego[7] Zapalenie żołądka i jelit Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu Zapalenie błony śluzowej żołądka Zaburzenia połykania	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Obecność świeżej krwi w kale Nieprzyjemny oddech	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
		Zapalenie wątroby[5] Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AIAT, AspAT, fosfataza alkaliczna) Ostre uszkodzenie wątroby	Niewydolność wątroby[6] Żółtaczka[6]	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
	Zwiększona potliwość Wysypka	Nocne pocenie Pokrzywka Kontaktowe zapalenie skóry Zimne poty Nadwrażliwość na światło Zwiększona skłonność do powstawania siniaków	Zespół Stevensa-Johnsona[6] Obrzęk naczynioruchowy[6]	Zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				
	Ból mięśniowo-szkieletowy Kurcze mięśni	Sztywność mięśni Drganie mięśni	Szczękościsk	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
	Bolesne lub utrudnione oddawanie moczu Częstomocz	Zatrzymanie moczu Uczucie parcia na pęcherz Oddawanie moczu w nocy Nadmierne wydzielanie moczu Zmniejszenie diurezy	Nieprawidłowy zapach moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				
	Zaburzenia erekcji Zaburzenia ejakulacji Opóźniona ejakulacja	Krwotok w obrębie dróg rodnych Zaburzenia menstruacyjne Zaburzenia seksualne Ból jąder	Objawy menopauzy Mlekotok Hiperprolaktynemia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				
	Upadki[8] Zmęczenie	Ból w klatce piersiowej[7] Złe samopoczucie Uczucie zimna Pragnienie Dreszcze Zmęczenie Uczucie gorąca Zaburzenia chodu		
Badania diagnostyczne				
	Zmniejszenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie stężenia potasu we krwi	Zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi	

[1]Drgawki i szumy w uszach zgłaszano także po zakończeniu leczenia. [2] Niedociśnienie ortostatyczne oraz omdlenia zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia. [3]Patrz punkt 4.4. [4]Przypadki agresji i przejawów gniewu zgłaszane były szczególnie w początkowym okresie leczenia lub po zakończeniu leczenia. [5] Przypadki myśli i zachowań samobójczych zgłaszane były podczas terapii duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.4). [6] Częstość występowania działań niepożądanych, których nie obserwowano podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo, oszacowana na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu. [7]Różnica nieistotna statystycznie w porównaniu z placebo. [8]Upadki były częstsze u osób w podeszłym wieku (≥65 lat). *c. Opis wybranych działań niepożądanych* Przerwanie stosowania duloksetyny (zwłaszcza nagłe) często powoduje wystąpienie objawów odstawiennych. Do najczęściej zgłaszanych objawów należą: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezja lub wrażenie porażenia prądem, szczególnie w obrębie głowy), zaburzenia snu (w tym bezsenność i nasilone marzenia senne), zmęczenie, senność, pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenie, bóle głowy, bóle mięśni, drażliwość, biegunka, nadmierna potliwość i zawroty głowy spowodowane zaburzeniami błędnika. Zazwyczaj, w przypadku stosowania produktów z grupy SSRI oraz SNRI, objawy te są łagodne lub umiarkowane, przemijające, jednak u niektórych pacjentów mogą być one ciężkie i (lub) utrzymywać się przez dłuższy czas. Z tego powodu zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, kiedy kontynuacja leczenia duloksetyną nie jest już konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4). W trzech 12-tygodniowych badaniach klinicznych (faza ostra), w których stosowano duloksetynę u pacjentów z bólem w neuropatii cukrzycowej obserwowano niewielkie, lecz istotne statystycznie zwiększenie stężenia glukozy we krwi na czczo u pacjentów leczonych duloksetyną. Zarówno u pacjentów leczonych duloksetyną, jak i u pacjentów otrzymujących placebo, poziom HbA1c był stały. W fazie rozszerzenia tych badań, trwającej do 52 tygodni, stwierdzono zwiększenie poziomu HbA1c w grupie otrzymującej duloksetynę i w grupach leczonych standardowo, jednak średni wzrost wartości był o 0,3% większy w grupie leczonej duloksetyną. Zaobserwowano także niewielkie zwiększenie stężenia glukozy na czczo oraz cholesterolu całkowitego u pacjentów leczonych duloksetyną. W grupie leczonej standardowo wyniki badań laboratoryjnych wykazały nieznaczne zmniejszenie tych parametrów. Skorygowany odstęp QT u pacjentów leczonych duloksetyną nie różnił się od obserwowanego u pacjentów otrzymujących placebo. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w pomiarach QT, PR, QRS i QTcB u pacjentów leczonych duloksetyną i pacjentów otrzymujących placebo. *d. Dzieci i młodzież* Łącznie 509 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi oraz 241 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi było leczonych duloksetyną w badaniach klinicznych. Ogólnie profil działań niepożądanych po zastosowaniu duloksetyny u dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u osób dorosłych. Łącznie u 467 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży początkowo losowo przyporządkowanych do grupy otrzymującej duloksetynę w badaniach klinicznych odnotowano zmniejszenie masy ciała średnio o 0,1 kg po 10 tygodniach w porównaniu z obserwowanym zwiększeniem o średnio 0,9 kg u 353 pacjentów, którym podawano placebo. Następnie, po okresie przedłużenia badania trwającym od czterech do sześciu miesięcy u pacjentów zazwyczaj obserwowano tendencję do odzyskiwania ich przewidywanej percentylowej masy początkowej, wyznaczonej na podstawie danych demograficznych dobranych pod względem wieku i płci rówieśników. W trwających do 9 miesięcy badaniach, u dzieci i młodzieży leczonych duloksetyną obserwowano mniejszy o 1% całkowity średni wzrost na siatce centylowej (mniejszy o 2% u dzieci w wieku od 7 do 11 lat i większy o 0,3% u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat) (patrz punkt 4.4). Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **4.9 Przedawkowanie** Zgłaszano przypadki przedawkowania samej duloksetyny lub duloksetyny przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, gdy dawka duloksetyny wynosiła 5400 mg. Wystąpiło kilka przypadków śmiertelnych, głównie po przedawkowaniu kilku produktów leczniczych, lecz także po przyjęciu samej duloksetyny w dawce około 1000 mg. Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania (samej duloksetyny lub przyjętej w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi) to: senność, śpiączka, zespół serotoninowy, drgawki, wymioty i tachykardia. Nie jest znane swoiste antidotum na duloksetynę, lecz jeśli wystąpi zespół serotoninowy należy rozważyć zastosowanie specyficznego leczenia (na przykład podanie cyproheptadyny i (lub) kontrola temperatury ciała). Należy zapewnić drożność dróg oddechowych. Zaleca się monitorowanie czynności serca i parametrów życiowych oraz podjęcie stosownego postępowania objawowego i wspomagającego. Płukanie żołądka może być wskazane, jeśli będzie wykonane niedługo po przyjęciu produktu lub u pacjentów, u których wystąpiły objawy. Podanie węgla aktywowanego może być pomocne w celu zmniejszenia wchłaniania. Objętość dystrybucji duloksetyny jest duża, dlatego jest mało prawdopodobne, że wymuszona diureza, hemoperfuzja i transfuzja wymienna będą korzystne. **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE 5.1 Właściwości farmakodynamiczne** Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne; kod ATC: N06AX21 Mechanizm działania Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwytu serotoniny (5-HT) i noradreliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradreliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt. Działanie farmakodynamiczne Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach niekliniczych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania Duże zaburzenia depresyjne: duloksetynę oceniano w badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 3158 pacjentów (1285 pacjento-lat ekspozycji, ang. patient-years of exposure) spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-IV. Skuteczność duloksetyny w zalecanej dawce 60 mg raz na dobę, wykazano w trzech z trzech przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę dorosłym pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych. Ogólnie skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60 mg - 120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. W badaniach podawano ustaloną dawkę pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużego zaburzenia depresyjnego. Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w 17-punktowej Skali Depresji Hamiltona (HAM-D) (w tym z emocjonalnymi i somatycznymi objawami depresji) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była istotnie statystycznie większa w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jedynie u niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w tych kluczowych badaniach klinicznych występowała ciężka depresja (>25 punktów w skali HAM-D na początku badania). W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo (p=0,004) pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego - zapobiegania nawrotom depresji - mierzonego czasem, jaki upłynął do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 17% w grupie pacjentów leczonych duloksetyną i 29% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. W trwających 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą, u pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym otrzymujących duloksetynę obserwowano znaczące wydłużenie okresu bezobjawowego (p<0,001) w porównaniu do pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy placebo. U wszystkich pacjentów biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni) uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę. W trwającym 52 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo z podwójnie ślepą próbą objawy depresji (p<0,001) wystąpiły u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę i u 33,1% pacjentów otrzymujących placebo. Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥65 lat) z depresją były głównie oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszaniu liczby punktów w skali HAMD17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób. Jednakże, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zalecana jest ostrożność w przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej. *Zaburzenia lękowe uogólnione:* Wykazano statystycznie istotną przewagę duloksetyny nad placebo w pięciu z pięciu przeprowadzonych badań klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Cztery z tych badań to badania randomizowane, kontrolowane placebo z podwójnie ślepą próbą dotyczące leczenia w fazie ostrej, a jedno dotyczące zapobiegania nawrotom. Poprawa mierzona całkowitą liczbą punktów w Skali Oceny Lęku Hamiltona (HAM-A) i liczbą punktów w skali ogólnej sprawności życiowej Sheehan Disability Scale (SDS) była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z placebo. Również liczba pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby, była większa w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano porównywalną skuteczność duloksetyny i wenlafaksyny ocenianą jako poprawę wyniku w skali HAM-A. W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom pacjenci, u których wystąpiła odpowiedź na 6-miesięczne leczenie w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny, zostali przyporządkowani do grupy otrzymującej duloksetynę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce od 60 mg do 120 mg raz na dobę, wykazano statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo (p<0,001) pod względem zapobiegania nawrotom, czego miarą był czas do wystąpienia nawrotu. Częstość występowania nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 14% w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i 42% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Skuteczność duloksetyny stosowanej w dawce od 30 mg do 120 mg (zmienna dawka) raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi oceniano w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie poprawę mierzoną całkowitą liczbą punktów w skali HAM-A u pacjentów leczonych duloksetyną w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawkach od 30 do 120 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi były podobne do tych obserwowanych w badaniach z udziałem młodszych dorosłych pacjentów. Jednak, dane dotyczące stosowania maksymalnej dawki (120 mg na dobę) u osób w podeszłym wieku są ograniczone i dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania tej dawki u pacjentów z tej grupy wiekowej. *Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej:* Skuteczność duloksetyny w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej wykazano w dwóch 12-tygodniowych randomizowanych badaniach w warunkach podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo i stałych dawek produktów leczniczych. Badania objęły dorosłych pacjentów (w wieku od 22 do 88 lat), u których ból w neuropatii cukrzycowej występował od co najmniej 6 miesięcy. Z badań wyłączono pacjentów, u których spełnione zostały kryteria diagnostyczne dużego zaburzenia depresyjnego. Głównym kryterium oceny badanych parametrów był średni tygodniowy wskaźnik przeciętnego nasilenia bólu w ciągu doby, mierzonych w 11-punktowej skali Likerta i zapisywanych codziennie przez uczestników w dzienniku pacjenta. W obu badaniach stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie bólu u pacjentów przyjmujących 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 duloksetynę 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 duloksetyny 60 mg raz na dobę, zmniejszenie nasilenia bólu utrzymywało się przez kolejne 6 miesięcy. Pomiaru dokonano wykorzystując odpowiedzi na pytanie o średnie nasilenie odczuwanego ból w okresie 24 godzin, będące częścią skróconego kwestionariusza oceny bólu (ang. BPI, Brief Pain Inventory). Dzieci i młodzież Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania duloksetyny u pacjentów w wieku poniżej 7 lat. Przeprowadzono dwa randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby równoległe badania kliniczne z udziałem 800 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (patrz punkt 4.2). Oba te badania obejmowały trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo i lek porównawczy (fluoksetyna), po której następował okres sześciu miesięcy przedłużenia badania z aktywną kontrolą. Zmiany z punktu początkowego do końcowego w całkowitej punktacji w Zrewidowanej Skali Depresji Dziecięcej (ang. Children's Depression Rating Scale - Revised, CDRS-R) uzyskane dla duloksetyny (30-120 mg) i aktywnego ramienia kontrolnego (fluoksetyna 20 mg-40 mg) nie różniły się statystycznie od placebo. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występowało częściej u pacjentów przyjmujących duloksetynę w porównaniu z grupą leczoną fluoksetyną, głównie z powodu nudności. Podczas 10-tygodniowego okresu leczenia zgłaszano występowanie zachowań samobójczych (duloksetyna 0/333 [0%], fluoksetyna 2/225 [0,9%], placebo 1/220 [0,5%]). W ciągu całego 36-tygodniowego okresu badania u 6 z 333 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej duloksetynę oraz u 3 z 225 pacjentów początkowo przydzielonych do grupy otrzymującej fluoksetynę wystąpiły zachowania samobójcze (częstość występowania zależna od narażenia wynosiła 0,039 zdarzeń na pacjenta rocznie dla duloksetyny i 0,026 zdarzeń na pacjenta rocznie dla fluoksetyny). Ponadto, jeden z pacjentów, który został przeniesiony z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę wykazywał zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny. Przeprowadzono randomizowane kontrolowane placebo badanie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z udziałem 272 pacjentów w wieku od 7 do 17 lat z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi. Badanie obejmowało trwającą 10 tygodni fazę ostrą z wykorzystaniem grupy kontrolnej otrzymującej placebo, po której następował okres 18 tygodni przedłużenia leczenia. W badaniu stosowano zmienne dawki w celu umożliwienia powolnego zwiększania dawki od 30 mg raz na dobę do większych dawek (maksymalnie 120 mg raz na dobę). Podczas leczenia duloksetyną wykazano statystycznie istotnie większą poprawę w zakresie objawów zaburzeń lękowych uogólnionych mierzonych za pomocą właściwej dla tych zaburzeń skali oceny lęku u dzieci i młodzieży PARS (ang. Pediatric Anxiety Rating Scale) (średnia różnica pomiędzy duloksetyną i placebo wynosiła 2,7 punktów [95% CI 1,3-4,0]) po 10 tygodniach leczenia. Utrzymywanie się tego działania nie było oceniane. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w częstości przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w grupie pacjentów przyjmujących duloksetynę i w grupie otrzymującej placebo w okresie 10 tygodni ostrej fazy leczenia. U dwóch pacjentów, którzy zostali przeniesieni z grupy otrzymującej placebo do grupy pacjentów przyjmujących duloksetynę po zakończeniu ostrej fazy, obserwowano zachowania samobójcze podczas przyjmowania duloksetyny w fazie przedłużenia leczenia. Nie ustalono wniosku dotyczącego całkowitego stosunku korzyści do ryzyka w tej grupie wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 4.8). Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań duloksetyny we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeń lękowych uogólnionych. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2. **5.2 Właściwości farmakokinetyczne** Duloksetyna jest podawana w postaci pojedynczego enancjomeru. Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana przez enzymy utleniające (CYP1A2 i polimorficzny CYP2D6), a następnie sprzęgana. Farmakokinetyka duloksetyny wskazuje na dużą zmienność osobniczą (ogólnie 50-60%), częściowo ze względu na płeć, wiek, palenie tytoniu i aktywność enzymu CYP2D6. Wchłanianie: Duloksetyna dobrze wchłania się po podaniu doustnym, a C_{max} występuje w ciągu 6 godzin po przyjęciu dawki. Całkowita dostępność biologiczna duloksetyny po podaniu doustnym wynosi od 32% do 80% (średnio 50%). Pokarm wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego z 6 do 10 godzin oraz nieznacznie zmniejsza stopień wchłaniania (o około 11%). Zmiany te nie są znaczące klinicznie. Dystrybucja: U ludzi duloksetyna wiąże się z białkami osocza w około 96%. Duloksetyna wiąże się zarówno z albuminą, jak i z alfa-1-kwaśną glikoproteiną. Zaburzenie czynności nerek lub wątroby nie wpływa na wiązanie duloksetyny z białkami. Metabolizm: Duloksetyna jest w znacznym stopniu metabolizowana, zaś jej metabolity są wydalane głównie 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 przeprowadzano szczegółowych badań farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów, u których występuje mała aktywność enzymu CYP2D6. Ograniczone dane wskazują, że u tych pacjentów stężenie duloksetyny we krwi jest większe. Eliminacja: Okres półtrwania duloksetyny wynosi od 8 do 17 godzin (średnio 12 godzin). Po podaniu dożylnym klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 22 l/h do 46 l/h (średnio 36 l/h). Po podaniu doustnym pozorny klirens osoczowy duloksetyny wynosi od 33 do 261 l/h (średnio 101 l/h). Szczególne populacje *Płeć:* Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u mężczyzn i kobiet (u kobiet pozorny klirens osoczowy jest około 50% mniejszy). Ze względu na nakładanie się zakresów klirensu u obu płci, zależne od płci różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego nie uzasadniają w wystarczający sposób zalecania mniejszych dawek pacjentkom. *Wiek:* Stwierdzono różnice w farmakokinetyce produktu leczniczego u kobiet młodych i w podeszłym wieku (≥65 lat) (pole pod krzywą AUC większe o około 25%, a okres półtrwania jest dłuższy o około 25% u kobiet w podeszłym wieku), choć wielkość tych zmian nie jest wystarczająca, żeby uzasadniać dostosowanie dawki. Ogólnie zalecane jest zachowanie ostrożności w przypadku leczenia pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkty 4.2 i 4.4). *Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z krańcową niewydolnością nerek (ang. ESRD) poddawanych dializie wartość C_{max} i AUC duloksetyny była dwukrotnie większe niż u osób zdrowych. Istnieją ograniczone dane dotyczące farmakokinetyki duloksetyny u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. *Zaburzenia czynności wątroby:* Choroba wątroby o umiarkowanym nasileniu (stopnia B w klasyfikacji Childa Pugha) miała wpływ na farmakokinetykę duloksetyny. W porównaniu z osobami zdrowymi, pozorny klirens osoczowy duloksetyny był o 79% mniejszy, pozorny okres półtrwania był 2,3 razy dłuższy, a wartość AUC była 3,7 razy większa u pacjentów z chorobą wątroby o umiarkowanym nasileniu. Nie badano farmakokinetyki duloksetyny i jej metabolitów u pacjentów z łagodną lub ciężką niewydolnością wątroby. *Kobiety karmiące piersią:* Dystrybucję duloksetyny w organizmie badano u 6 kobiet karmiących piersią będących co najmniej 12 tygodni po porodzie. Duloksetynę wykryto w mleku matki, a stężenie w stanie stacjonarnym stanowiło około jedną czwartą stężenia duloksetyny w osoczu krwi. Ilość duloksetyny w mleku matki wynosi około 7 µg/dobę w przypadku stosowania duloksetyny w dawce 40 mg dwa razy na dobę. Laktacja nie wpływa na farmakokinetykę duloksetyny. *Dzieci i młodzież:* Farmakokinetyka duloksetyny po doustnym podaniu dawki od 20 mg do 120 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 7 do 17 lat z dużymi zaburzeniami depresyjnymi została określona z wykorzystaniem analiz modelowania populacyjnego na podstawie danych z 3 badań. Przewidziane na podstawie wzorca stężenia duloksetyny w osoczu w stanie stacjonarnym u dzieci w większości przypadków znajdowały się w zakresie wartości stężeń obserwowanych u dorosłych pacjentów. **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie** Duloksetyna nie wykazała genotoksyczności w standardowym zestawie testów 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 zwiększona jedynie w przypadku podawania dawki dawki (144 mg/kg/dobę), lecz uważano to za skutek indukcji wątrobowych enzymów mikrosomalnych. Znaczenie danych uzyskanych z badań na myszach dla człowieka nie jest znane. U samic szczurów otrzymujących duloksetynę (45 mg/kg/dobę) przed oraz podczas kojarzenia się i wczesnej ciąży wystąpiło zmniejszenie spożycia pokarmu i masy ciała, zaburzenia cyklu rujowego, zmniejszenie wskaźnika żywych urodzeń i przeżycia potomstwa, i opóźnienie wzrostu potomstwa, w przypadku układowego narażenia odpowiadającego maksymalnej ekspozycji klinicznej (AUC). Podczas badań embriotoksyczności u królików, obserwowano większą częstość występowania wad rozwojowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i układu kostnego w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W innym badaniu, w którym stosowano większą dawkę duloksetyny w postaci innej soli nie zaobserwowano żadnych wad rozwojowych. Podczas badań toksyczności w okresie przed- i poporodowym u szczura, duloksetyna wywoływała objawy niepożądane w zachowaniu potomstwa, w przypadku układowego narażenia mniejszego niż maksymalna ekspozycja kliniczna (AUC). W badaniach przeprowadzonych na młodych szczurach obserwowano przemijające działania neurobehawioralne, jak również istotne zmniejszenie masy ciała oraz spożycia pokarmu, indukcję enzymów wątrobowych oraz wakuolizację wątrobowokomórkową po zastosowaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Ogólny profil toksyczności duloksetyny u młodych szczurów był zbliżony do tego, jaki występuje u dorosłych szczurów. Dawkę niepowodującą działań niepożądanych określono jako 20 mg/kg mc./dobę. **6. DANE FARMACEUTYCZNE 6.1 Wykaz substancji pomocniczych** Zawartość kapsułki Sacharoza, zlarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana), Hypromeloza 6 cP, Sacharoza, Hypromelozy ftalan HP-50, Talk, Trietylu cytrynian Korpus kapsułki Żelatyna, Tytanu dwutlenek (E 171), Indygotyna (E 132) - tylko w kapsułkach o mocy 60 mg, Żelaza tlenek żółty (E 172) - tylko w kapsułkach o mocy 60 mg, Wieczko kapsułki, Żelatyna, Tytanu dwutlenek (E 171), Indygotyna (E 132), Tusz, Szelak (E 904), Żelaza tlenek czarny (E 172). **6.2 Niezgodności farmaceutyczne** Nie dotyczy. **6.3 Okres ważności** 2 lata. **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania** Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania** Blister OPA/Aluminium/HDPE/PE + środek pochłaniający wilgoć (CaO)/HDPE/Aluminium/PE, w tekturowym pudełku. Opakowania: 7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90 i 100 kapsułek dojelitowych, twardych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie. **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania** Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia. **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** 30 mg: pozwolenie nr 22462, 60 mg: pozwolenie nr 22463 POZWOLENIA WYDANE PRZEZ Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.05.2015 r. **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO** 18.11.2015. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI:** Produkt kategorii dostępności Rp – leki wydawane na receptę. **Lek pełnopłatny, wydawany ze 100% odpłatnością.**

Szczegółowe informacje dostępne na życzenie:

KRKA-POLSKA Sp. z o.o., ul. Równoległa 5, 02-235 Warszawa
tel.: 22 573 75 00, faks: 22 573 75 64, e-mail: info.pl@krka.biz, www.krkapolska.pl

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

Duksevia_NZ_Psy_G_SoV_Reprint_10/2016

DULSEVIA®

duloksetyna
30 mg 60 mg 28 kapsułek dojelitowych

SIŁA UMYSŁU I UKOJENIE W BÓLU

Dulsevia® - skuteczna w szerszym zakresie objawów już od początku terapii[1,2]

Literatura: 1. Frank P Bymaster, Laura J Dreshfield-Ahmad, Penny G Threlkeld, Janice L Shaw, Linda Thompson et al. Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in vitro and in vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. Neuropsychopharmacology 2001 Dec;25(6): 871-880. **2.** Charakterystyka Produktu Leczniczego Dulsevia z dnia 18.11.2015 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego Dulsevia znajduje się wewnątrz numeru.

KRKA

Dulsevia_NZ_Psy_G_SoV_Reprint_10/2016