

Problem dotyczący bezpieczeństwa	Rutynowe środki ograniczania ryzyka	Dodatkowe środki ograniczania ryzyka
Zaburzenia rytmu serca	<p>Nie badano duloksetyny w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu cukrzycowej neuropatii obwodowej (...), punkty 4.4 (<i>Stosowanie u dzieci i młodzieży poniżej 18. roku życia</i>), 4.8 (<i>Dzieci i młodzież</i>) i 5.1 (<i>Dzieci i młodzież</i>) ChPL</p> <p>Lek dostępny wyłącznie na receptę</p> <p>Podmiot odpowiedzialny będzie zbierał wszystkie przypadki stosowania Duloxetine PI Ltd. 30/60 mg u pacjentów poniżej 18. roku życia i monitorował każdy przypadek pod kątem informacji o bezpieczeństwie i wyniku leczenia.</p>	Nie zaproponowano

VI. 2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Dulodet przeznaczone do publicznej informacji

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Duże zaburzenia depresyjne (major depressive disorder; MDD)

zostały uznane za czwartą powodującą największe inwalidztwo chorobę na świecie. Stwierdzono, że 41% osób, które przebyły epizod MDD będzie mieć drugi epizod choroby w ciągu roku, 59% w ciągu 2 lat a 74% w ciągu 5 lat.

Istnieje wiele możliwości leczenia zaburzeń nastroju. Leczenie depresji często dzielone jest na 3 oddzielne fazy. Specyficzne cele każdej fazy leczenia tworzą strategiczną mapę postępowania z takimi chorymi. Faza wczesnego leczenia zaczyna się w momencie rozpoznania epizodu i ma na celu co najmniej wywołanie odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako istotne klinicznie zmniejszenie objawów. Po niej następuje faza

Poufne

kontynuacji, która ma zapobiec wznowie ostatniego epizodu. Zaleca się kontynuację terapii przez co najmniej 6 miesięcy. Do pełnej remisji objawów może dojść w fazie wczesnego leczenia lub w fazie kontynuacji a pełne wyzdrowienie definiuje się jako dłuższy okres remisji trwającej kilka miesięcy. Faza końcowa jest to leczenie podtrzymujące, które ma na celu zapobieganie nowemu ostremu epizodowi (nawrotowi) dużych zaburzeń depresyjnych. Leczenie podtrzymujące jest szczególnie zalecane dla pacjenta, który przeżył 3 lub więcej epizodów dużych zaburzeń depresyjnych w ciągu ostatnich 5 lat.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej

Neuropatia obwodowa jest to częste powikłanie cukrzycy, występujące u 30 do 50% pacjentów z tą chorobą. Objawia się utratą czucia w obrębie rąk i nóg, układającą się symetrycznie w postaci „skarpetek i rękawiczek”, rozpoczynającą się w okolicy palców i postępującą w kierunku proksymalnym. U około 10 do 20% chorych z cukrzycą występuje ból neuropatyczny w przebiegu obwodowej neuropatii cukrzycowej, mający charakter pieczenia, mrowienia lub pobołowania, nasilający się w nocy.

Uogólnione zaburzenia lękowe (generalized anxiety disorder; GAD)

Jest to jedno z najczęściej spotykanych zaburzeń lękowych w ogólnej praktyce lekarskiej, cechujące się nadmiernym, wyolbrzymionym lękiem i zamartwianiem się o wydarzenia z codziennego życia, przy braku ewidentnych podstaw do zamartwiania się. Częstość występowania tego zaburzenia w ogólnej praktyce lekarskiej szacuje się obecnie na 2,8% do 8,5% a w populacji ogólnej na 1,6 do 5,0%.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikające ze stosowania

Chlorowodorek duloksetyny jest to jednoczesny inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Jest to lek przeciwdepresyjny o silnym dwutorowym działaniu hamującym wychwyt zwrotny serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NE) przy braku istotnego powinowactwa do receptorów muskarynowych, histaminowych, alfa-adrenergicznych, dopaminergicznych, serotoninergicznych i opioidowych.

Mimo iż badania w depresji dawały różne wyniki, chlorowodorek duloksetyny był skuteczniejszy niż placebo w 4 spośród tych badań. W 2 badaniach, w których zarejestrowaną dawkę chlorowodoru duloksetyny porównywano z placebo, chlorowodorek duloksetyny był skuteczniejszy. Również do nawrotu objawów dochodziło później u chorych przyjmujących chlorowodorek duloksetyny niż u chorych przyjmujących placebo.

W leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej chlorowodorek duloksetyny łagodził ból skuteczniej niż placebo. W obu badaniach zmniejszenie bólu było obserwowane już od 1. tygodnia leczenia i utrzymywało się do 12 tygodni.

W uogólnionych zaburzeniach lękowych chlorowodorek duloksetyny również był skuteczniejszy niż placebo w leczeniu zaburzeń i zapobieganiu nawrotowi objawów.

Poufne

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma istotnych nieznanych informacji dotyczących korzyści ze stosowania.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyko

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Myśli i zachowania samobójcze	W czasie terapii duloksetyną lub tuż po zakończeniu terapii opisywano przypadki występowania myśli samobójczych i zachowań samobójczych. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo oceniające leki przeciwdepresyjne w chorobach psychicznych wykazała zwiększone ryzyko zachowań samobójczych przy stosowaniu leków przeciwdepresyjnych w porównaniu ze stosowaniem placebo u chorych poniżej 25. roku życia.	Pacjenci otrzymujący Dulodet powinni być starannie obserwowani pod kątem pogorszenia stanu klinicznego, skłonności samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu, szczególnie w ciągu kilku pierwszych miesięcy kursu terapii lub w okresach zmiany dawki leku, czy to zwiększania, czy zmniejszania dawki. Obserwacja taka zazwyczaj powinna obejmować co najmniej cotygodniowy bezpośredni kontakt z pacjentem bądź członkami jego rodziny lub opiekunami w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia.
Ryzyko wątrobowe	Podczas leczenia duloksetyną opisywano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym poważne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>19 razy ponad górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość z nich miała miejsce w pierwszych	Pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą wątroby nie powinni przyjmować leku Dulodet. Lek Dulodet należy stosować ostrożnie u chorych leczonych innymi lekami mogącymi powodować uszkodzenie wątroby.

	<p>miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby miało w większości przypadków charakter wątrobowokomórkowy.</p>	
<p>Krwawienie z przewodu pokarmowego</p>	<p>Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń krwotocznych, takich jak wybroczyny, plamica i krwotok z przewodu pokarmowego podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors; SNRI), w tym duloksetyny. Zaleca się ostrożność u chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe/lub leki wpływające na czynność płytek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u chorych z potwierdzoną skazą krwotoczną.</p>	<p>Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza lub farmaceutę, jeśli mają w wywiadzie zaburzenia krzepnięcia (skłonność do powstawania siniaków) lub krwawienie z przewodu pokarmowego, lub stosują leki rozrzedzające krew lub zapobiegające krzepnięciu krwi (doustne antykoagulanty lub leki przeciwplatekcyjne), ponieważ leki te mogą zwiększać ryzyko krwawienia.</p>
<p>Hiperglikemia</p>	<p>W trwającej 12 tygodni wczesnej fazie 3 badań klinicznych oceniających duloksetynę u chorych z bólem w obwodowej neuropatii cukrzycowej, u chorych leczonych duloksetyną obserwowano niewielkie, ale statystycznie</p>	<p>Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza lub farmaceutę, jeśli mają cukrzycę lub nieprawidłową tolerancję glukozy lub jeśli przyjmują leki mogące zwiększać stężenie cukru we krwi, takie</p>

	<p>istotne zwiększenie stężenia glukozy na czczo.</p> <p>U chorych leczonych duloksetyną stwierdzano również niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i glukozy na czczo, podczas gdy w grupie standardowego leczenia obserwowano niewielkie obniżenie wyników tych badań laboratoryjnych.</p>	<p>jak glikokortykoidy.</p>
Zespół Stevensa-Johnsona	<p>Zespół Stevensa-Johnsona (ciężka choroba objawiająca się powstawaniem pęcherzy na skórze oraz w jamie ustnej, oku i na narządach płciowych), ciężka reakcja alergiczna powodująca obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy) może mieć związek ze stosowaniem duloksetyny z częstością określoną na poziomie „rzadko” ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$).</p>	<p>Pacjenci powinni poinformować swojego lekarza lub farmaceutę, jeśli występuje u nich jakakolwiek nadwrażliwość lub jeśli zaczynają się u nich pojawiać pęcherze na skórze, w jamie ustnej, na gałce ocznej lub na narządach płciowych, lub nadwrażliwość objawiająca się obrzękiem twarzy lub gardła po podaniu leku Dulodet.</p>

Ważne potencjalne ryzyko

Zagrożenie	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznano to za potencjalne zagrożenie)
Incydenty sercowo-naczyniowe, w tym zdarzenia występujące przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takie	<p>U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny wiązało się ze zwiększeniem ciśnienia tętniczego i istotnym klinicznie nadciśnieniem tętniczym. Może to wynikać z noradrenergicznego działania duloksetyny. Podczas stosowania duloksetyny opisywano przypadki przełomu nadciśnieniowego, szczególnie u chorych z istniejącym</p>

<p>jak zawał serca, niewydolność serca i udar mózgu)</p>	<p>wcześniej nadciśnieniem. Z tego powodu u chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym i/lub inną chorobą serca zaleca się kontrolę ciśnienia tętniczego, szczególnie w pierwszym miesiącu leczenia.</p> <p>Lek Dulodet należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie przyspieszenia czynności serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego. U chorych, u których w czasie leczenia duloksetyną dojdzie do trwałego zwiększenia ciśnienia tętniczego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie leku. U chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym nie należy włączać duloksetyny.</p>
<p>Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych</p>	<p>Istnieją doniesienia o występowaniu zaburzeń krwotocznych, takich jak wybroczyny, plamica i krwotok z przewodu pokarmowego podczas stosowania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors; SNRI), w tym duloksetyny. Zaleca się ostrożność u chorych przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i/lub leki wpływające na czynność płytek (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u chorych z potwierdzoną szką krwotoczną.</p>
<p>Niewydolność nerek</p>	<p>Nie ma potrzeby modyfikowania dawki leku Dulodet u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min).</p> <p>Leku Dulodet nie należy stosować u chorych z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) i u chorych hemodializowanych.</p>

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
<p>Osoby starsze \geq 75. roku życia, stosujące</p>	<p>Tolerancja duloksetyny 2 dawce 60 mg raz dziennie u osób w starszym wieku (\geq 65. roku życia) była porównywalna z</p>

Poufne

<p>jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne</p>	<p>tolerancją u młodszych osób dorosłych. Dane dotyczące osób starszych poddanych ekspozycji na maksymalną dawkę leku (120 mg) są jednak ograniczone i dlatego podczas leczenia tej populacji zaleca się ostrożność.</p>
<p>Prospektywne dane dotyczące potencjalnego zagrożenia związanego z ekspozycją na duloksetynę w czasie ciąży</p>	<p>Nie ma odpowiednich danych na temat stosowania duloksetyny u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach wykazywały toksyczność reprodukcyjną przy poziomach układowej ekspozycji na duloksetynę (pole pod krzywą stężenie leku-czas [area under the curve; AUC]) mniejszych niż maksymalna ekspozycja kliniczna.</p> <p>Potencjalne zagrożenia dla ludzi jest nieznane.</p> <p>Dane epidemiologiczne wskazują, że stosowanie SSRI w ciąży, szczególnie pod koniec ciąży, może zwiększać ryzyko trwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (persistent pulmonary hypertension in the newborn; PPHN). Mimo iż w żadnym badaniu nie oceniano związku PPHN z leczeniem SNRI, nie można wykluczyć takiego potencjalnego ryzyka przy stosowaniu duloksetyny.</p> <p>Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotonergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy z odstawienia. Objawy z odstawienia duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.</p> <p>Lek Dulodet można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, jeśli oczekiwane korzyści usprawiedliwiają potencjalne ryzyko dla płodu.</p> <p>Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajmą w ciążę bądź zamierzają zajść w ciążę.</p>
<p>Charakterystyka</p>	<p>Nie należy stosować duloksetyny u dzieci i młodzieży</p>

bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży	<p>poniżej 18. roku życia w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych z uwagi na problemy dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności.</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej ani w leczeniu uogólnionych zaburzeń lękowych. Żadne dane nie są dostępne.</p>
---	--

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Każdy lek ma swoją charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera dokładne informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników opieki zdrowotnej dotyczące tego, jak należy stosować lek, jakie jest ryzyko związane ze stosowaniem leku oraz jakie są zalecenia, aby to ryzyko zminimalizować. Informacje te, w skróconej wersji i napisane językiem zrozumiałym dla pacjentów, są przedstawione w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tych dokumentach są określane jako rutynowe środki ograniczania ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dla tego produktu leczniczego można znaleźć na stronie internetowej odpowiednich urzędów.

Nie ma dla tego leku żadnych dodatkowych środków ograniczania ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Żadne badania porejestacyjne nie są planowane.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 2. Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem na przestrzeni czasu.

Wersja	Data	Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Uwagi
01.00	23 czerwca 2014 r.	Zidentyfikowane ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> ● Zespół serotoninowy 	Wersja początkowa

		<ul style="list-style-type: none">● Myśli i zachowania samobójcze● Objawy z odstawienia● Upośledzenie czynności wątroby● Krwotok● Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze● Interakcje lekowe z silnymi inhibitorami CYP1A2● Interakcje lekowe z nieselektywnymi, odwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (monoamine oxidase inhibitors; MAOI)● Interakcje lekowe z lekami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy● Interakcje lekowe z substancjami metabolizowanymi przez CYP2D6● Interakcje lekowe z lekami przeciwzakrzepowe i przeciwplatekocytowymi● Ciężkie upośledzenie	
--	--	--	--

		<p>czynności nerek</p> <p>Potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none">• Agresja• Hipotonia ortostatyczna• Mania• Drgawki• Ciśnienie wewnątrzgałkowe• Jaskra z wąskim kątem przesączania• Przyspieszenie czynności serca• Istniejące wcześniej nadciśnienie tętnicze• Interakcja lekowa z ziołem dziurawca• Zapalenie wątroby / nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych• Zwiększone ryzyko hiponatremii• Niepokój psychoruchowy <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none">• Stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią	
--	--	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> ● Stosowanie u dzieci poniżej 18. roku życia ● Stosowanie u pacjentów w starszym wieku 	
v.2.0	19 stycznia 2015 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Myśli i zachowania samobójcze ● Ryzyko wątrobowe ● Krwawienie z przewodu pokarmowego ● Hiperglikemia ● Zespół Stevensa-Johnsona <p>Potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zdarzenia sercowo-naczyniowe w tym zdarzenia występujące przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takie jak zawał serca, niewydolność serca i udar mózgu) ● Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego przy 	Uwagi D 70 RM

		<p>jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci starsi \geq 75. roku życia, stosujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne • Prospektywne dane dotyczące potencjalnego ryzyka związanego z ekspozycją na duloksetynę w czasie ciąży • Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa u chorych z bólem przewlekłym 	
v.3.0	20 maja 2015 r.	<p>Zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myśli i zachowania samobójcze • Ryzyko wątrobowe • Krwawienie z przewodu pokarmowego 	Uwagi D 120 RMS

		<ul style="list-style-type: none"> ● Hiperglikemia ● Zespół Stevensa-Johnsona <p>Potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Zdarzenia sercowo-naczyniowe w tym zdarzenia występujące przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych (takie jak zawał serca, niewydolność serca i udar mózgu) ● Krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego przy jednoczesnym stosowaniu niesteroidowych leków przeciwzapalnych ● Niewydolność nerek <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pacjenci starsi \geq 75. roku życia, stosujący jednocześnie niesteroidowe leki przeciwzapalne ● Prospektywne dane 	
--	--	---	--

		<p>dotyczące potencjalnego ryzyka związanego z ekspozycją na duloksetynę w czasie ciąży</p> <ul style="list-style-type: none">• Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży	
--	--	--	--