

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Linefor kapsułki twarde, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Padaczka

Padaczka to przewlekłe zaburzenie dotyczące mózgu, które występuje u ludzi na całym świecie. Napady padaczkowe są wynikiem nadmiernych wyładowań elektrycznych w grupach komórek mózgu. Pojedynczy napad nie oznacza padaczki (jeden napad padaczkowy może wystąpić nawet u 10% ludzi na całym świecie w ciągu ich całego życia). Padaczka jest zdefiniowana jako wystąpienie 2 lub więcej samoistnych napadów drgawkowych. Na padaczkę choruje na świecie około 50 milionów osób, co sprawia, że jest to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych na świecie. Niemal 80% osób z padaczką żyje w krajach o niskim i średnim dochodzie (WHO 2015).

Metaanaliza 65 badań wykazała, że średnia rozpowszechnienia padaczki w okresie całego życia (ang. lifetime epilepsy - LTE) w krajach rozwiniętych (o wysokim dochodzie) wynosi 5,8 na 1000 osób w populacji, natomiast w krajach ubogich w zasoby (o niskim dochodzie) wartość ta wynosi 10,3 na 1000 w obszarach miejskich i 15,4 na 1000 w obszarach wiejskich (Bell GS. i wsp. 2014). Padaczka jest drugą najczęstszą przewlekłą chorobą neurologiczną, jaką zajmują się neurologi. Szacuje się, że liczba osób chorych na padaczkę wynosi 5 500 000 w Indiach, 2 000 000 w USA oraz 300 000 w Wielkiej Brytanii (Sridharan R. 2002).

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny to przewlekły ból wynikający z uszkodzenia układu nerwowego i różni się on od innych, częściej występujących typów bólu, które są spowodowane urazem lub uciskiem tkanek otaczających. Przyczyny bólu neuropatycznego obejmują neuropatię cukrzycową (uszkodzenie nerwów będące powikłaniem cukrzycy), półpasiec, a także uraz rdzenia kręgowego. Przewlekły ból neuropatyczny występuje powszechnie na całym świecie, dotyka od 7% do 10% populacji ogólnej. Jest on związany z depresją, zaburzeniami lękowymi i zaburzeniami snu a pacjenci z przewlekłym bólem neuropatycznym doświadczają niższej jakości życia związanego ze zdrowiem niż w populacji ogólnej (Mulla SM i wsp. 2014, van Hecke O. i wsp. 2014).

Zespół lęku uogólnionego

Zespół lęku uogólnionego (ang. Generalized anxiety disorder – GAD) charakteryzuje się nadmiernym i uporczywym lękiem, który jest trudny do kontrolowania, powoduje znaczne cierpienie lub zaburzenia funkcjonowania, a liczba dni z tym objawem jest większa niż liczba dni bez jego występowania przez co najmniej sześć miesięcy. Inne cechy zespołu obejmują psychologiczne objawy lęku, takie jak zaniepokojenie i drażliwość oraz fizyczne (czyli somatyczne) objawy lęku, takie jak nasilone uczucie zmęczenia i napięcie mięśniowe.

Badania epidemiologiczne krajowych prób reprezentatywnych wykazały, że GAD występuje w ciągu całego życia u 5,1% do 11,9% całej populacji w Stanach Zjednoczonych. Przegląd badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Europie wykazał, że odsetek osób z tym zaburzeniem w okresie 12 miesięcy wynosi od 1,7% do 3,4%, natomiast w okresie całego życia – od 4,3% do 5,9%.

Zespół lęku uogólnionego jest jednym z najczęstszych zaburzeń psychicznych obserwowanych w podstawowej opiece zdrowotnej i jest on związany ze zwiększonym korzystaniem z usług opieki zdrowotnej. W badaniu z udziałem dorosłych pacjentów korzystających z podstawowej opieki zdrowotnej w krajach skandynawskich częstość występowania GAD wynosiła od 4,1% do 6,0% wśród mężczyzn oraz od 3,7% do 7,1% wśród kobiet (Baldwin D. 2014).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W leczeniu bólu neuropatycznego pregabalina redukowała ból skuteczniej niż placebo. W obwodowym bólu neuropatycznym wynik oceny nasilenia bólu zmniejszył się o 50% lub więcej u 35% pacjentów leczonych pregabaliną w porównaniu z 18% pacjentów otrzymujących placebo. W ośrodkowym bólu neuropatycznym wynik oceny nasilenia bólu zmniejszył się o 50% lub więcej u 22% pacjentów leczonych pregabaliną w porównaniu z 8% pacjentów otrzymujących placebo.

W padaczce pregabalina zmniejsza liczbę napadów: redukcję liczby napadów o 50% lub więcej odnotowano u około 45% pacjentów przyjmujących pregabalinę w dawce 600 mg na dobę oraz u około 35% pacjentów przyjmujących pregabalinę w dawce 300 mg na dobę. Dla porównania około 10% redukcja wystąpiła u

pacjentów przyjmujących placebo.

W zespole lęku uogólnionego pregabalina była skuteczniejsza niż placebo: poprawa o 50% lub więcej wystąpiła u 52% pacjentów leczonych pregabaliną w porównaniu z 38% u pacjentów otrzymujących placebo.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności pregabaliny u dzieci poniżej 12. roku życia, ani u młodzieży (osób w wieku 12–17 lat). Nie ma dostępnych danych.

Nie są dostępne wystarczające dane dotyczące stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Pregabaliny nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne (gdy korzyść dla matki zdecydowanie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu). Pregabalina jest wydzielana do pokarmu kobiecego. Wpływ pregabaliny na noworodki/niemowlęta jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zrezygnować z leczenia pregabaliną, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zwiększenie masy ciała (Przyrost masy ciała)	Leczenie pregabaliną powodowało przyrost masy ciała. W trwających do 13 tygodni kontrolowanych badaniach klinicznych, w których stosowano pregabalinę, przyrost masy ciała o 7% lub więcej w stosunku do wyjściowej masy ciała zaobserwowano u 8% pacjentów leczonych pregabaliną oraz u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Niewielu pacjentów leczonych pregabaliną (0,2%) wycofało się z kontrolowanych badań z powodu przyrostu masy ciała. Przyrost masy ciała związany z pregabaliną był zależny od dawki i od czasu ekspozycji, choć nie wydaje się, aby był zależny od wyjściowej wartości BMI, płci lub wieku.	Niektórzy pacjenci z cukrzycą, u których wystąpi przyrost masy ciała podczas leczenia pregabaliną, mogą wymagać dostosowania dawek leków hipoglikemizujących.
Obrzęki tkanek, zazwyczaj w kończynach dolnych, z powodu kumulacji płynów (Obrzęki)	U niektórych pacjentów podczas leczenia pregabaliną mogą wystąpić obrzęki w różnych częściach ciała, w tym w obrębie kończyn.	W razie wystąpienia obrzęku pacjent powinien poinformować o tym swojego lekarza.
Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu.	Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, co może powodować częstsze przypadkowe urazy (upadki) u osób w podeszłym wieku. Pojawiły się także doniesienia porejestracyjne o przypadkach utraty przytomności, splątania i upośledzenia umysłowego.	Należy zalecić pacjentom zachowanie ostrożności do czasu aż zapoznają się z potencjalnymi działaniami produktu leczniczego. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać skomplikowanych maszyn ani wykonywać innych potencjalnie niebezpiecznych czynności, dopóki nie będzie wiadomo, czy ten produkt leczniczy ma wpływ na ich zdolność do

		wykonywania tych czynności.
Zaburzenia występujące po zaprzestaniu przyjmowania pregabaliny (Objawy z odstawienia)	Po przerwaniu krótkiego lub długiego leczenia pregabalina u niektórych pacjentów obserwowano objawy z odstawienia. Opisywano następujące reakcje: bezsenność, bóle głowy, nudności, niepokój, biegunka, objawy grypopodobne, drgawki, nerwowość, depresja, dolegliwości bólowe, nadmierne pocenie się i zawroty głowy, co sugeruje uzależnienie fizyczne. Pacjenta należy o tym poinformować w chwili rozpoczęcia leczenia. W odniesieniu do przerwania długiego leczenia pregabalina dane sugerują, że częstość występowania i stopień nasilenia objawów odstawienia mogą być zależne od dawki.	Pacjenta należy o tym poinformować w chwili rozpoczęcia leczenia. Decyzję o odstawieniu pregabaliny powinien podjąć lekarz; zaleca się, aby stopniowo zmniejszać dawki leku przez co najmniej 1 tydzień.
Przyjmowanie innych leków w połączeniu z pregabalina, co może zmniejszyć skuteczność tych leków, spowodować nieoczekiwane działania niepożądane lub nasilać działanie określonego leku. (Interakcje z innymi lekami)	Pregabalina może nasilać działania etanolu i lorazepamu. W kontrolowanych badaniach klinicznych wielokrotne dawki doustne pregabaliny podawanej jednocześnie z oksykodonem, lorazepamem lub etanolem nie miały istotnego klinicznie wpływu na oddychanie. Po dopuszczeniu leku do obrotu opisywano przypadki niewydolności oddechowej i śpiączki u pacjentów przyjmujących pregabalina oraz inne produkty lecznicze mogące powodować depresję ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wydaje się, że pregabalina nasila zaburzenia poznawcze i zaburzenia motoryki wywoływane przez oksykodon.	Pacjenci powinni zawsze poinformować swojego lekarza lub farmaceutę o wszystkich innych lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planują przyjmować.
Podwyższenie nastroju (Euforia)	U niektórych pacjentów podczas leczenia pregabalina występowało uczucie euforii.	Przed rozpoczęciem przyjmowania pregabaliny pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli w przeszłości występował u nich alkoholizm lub uzależnienie od leków bądź narkotyków. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli wydaje im się, że potrzebują leku w ilości większej niż przepisana.
Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne	Istnieją doniesienia z okresu po dopuszczeniu leku do obrotu o występowaniu reakcji nadwrażliwości, w tym przypadków obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia pregabalina.	Pregabalina należy natychmiast odstawić w przypadku wystąpienia objawów obrzęku naczynioruchowego, takich jak obrzęk twarzy, ust lub górnych dróg oddechowych. W razie wystąpienia u pacjentów którejkolwiek z tego typu reakcji powinni oni

		niezwłocznie skontaktować się ze swoim lekarzem.
Niewydolność serca do utrzymania odpowiedniego krążenia krwi w organizmie (Zastoinowa niewydolność serca)	Istnieją doniesienia porejestracyjne o występowaniu zastoinowej niewydolności serca u niektórych pacjentów przyjmujących pregabalinę. Zaburzenia takie obserwowano głównie u pacjentów w podeszłym wieku z chorobami układu sercowo-naczyniowego, którzy otrzymywali leczenie pregabalina ze wskazań neuropatycznych. U pacjentów tych należy zachować ostrożność podczas stosowania pregabaliny. Zaburzenia te mogą ustąpić po odstawieniu pregabaliny.	Przed rozpoczęciem stosowania tego leku pacjenci powinni poinformować lekarza o występowaniu choroby serca w przeszłości.
Wpływ na narząd wzroku	Pregabalina może powodować niewyraźne widzenie, utratę wzroku lub inne zaburzenia widzenia. Przerwanie stosowania pregabaliny może doprowadzić do ustąpienia takich objawów dotyczących wzroku bądź do zmniejszenia ich nasilenia.	Pacjenci powinni niezwłocznie poinformować lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
Nadużywanie lub nieprawidłowe stosowanie leku oraz uzależnienie od leku	Opisywano przypadki nieprawidłowego stosowania leku, jego nadużywania, a także uzależnienia. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy w przeszłości nadużywali substancji psychoaktywnych; osoby takie należy obserwować pod kątem objawów błędnego stosowania pregabaliny, jej nadużywania lub uzależnienia od tego leku (opisywano rozwój tolerancji, zwiększanie dawki, a także zachowania o charakterze poszukiwania środka uzależniającego).	Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli w przeszłości byli uzależnieni od alkoholu, nadużywanie leków bądź narkotyków lub uzależnienie od tego typu substancji. Pacjent nie powinien przyjmować leku w dawkach większych niż zalecił lekarz.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
Nowotwór naczyń krwionośnych	W badaniach prowadzonych na zwierzętach po zastosowaniu dawek wyższych niż normalnie stosowane zaobserwowano zwiększoną częstość występowania naczyniomięsa krwionośnego (nowotworu naczyń krwionośnych). Nie ma danych sugerujących związane z tym ryzyko dla ludzi.
Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze	U pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi z różnych wskazań opisywano myśli i zachowania samobójcze. Przyczyna tego jest nieznana i nie sugeruje się związku przyczynowego z pregabalina. Jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią myśli samobójcze, powinien on natychmiast skontaktować się z lekarzem.
Stosowanie pregabaliny w populacjach, dla których lek ten nie jest zatwierdzony (Zastosowanie pozarejestacyjne u dzieci)	Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa pregabaliny stosowanej w leczeniu uzupełniającym padaczki u pacjentów pediatrycznych w wieku poniżej 12. roku życia ani u młodzieży. Pregabalina nie jest zatwierdzona do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18. roku życia.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ciąża i karmienie piersią	Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Pregabaliny nie należy stosować podczas ciąży, o ile nie jest to wyraźnie konieczne (gdy korzyść dla matki zdecydowanie przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu). Pregabalina jest wydzielana do pokarmu kobiecego. Wpływ pregabaliny na noworodki/niemowlęta jest nieznany. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zrezygnować z leczenia pregabaliną, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

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

Linefor 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg kapsułki twarde posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Dostępna jest też wersja skrócona tego dokumentu, pisana przystępnym językiem, w postaci ulotki dołączonej do opakowania (PL). Działania opisane w tych dokumentach są nazywane rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

W przypadku tego leku nie są stosowane dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy

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

Istotne wprowadzone zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-PRE-00-00-EN	22-10-2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Przyrost masy ciała Obrzęki Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu. Objawy z odstawienia Interakcje z innymi lekami Euforia Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne Zastoinowa niewydolność serca Wpływ na narząd wzroku <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nowotwór naczyń krwionośnych Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze	Wprowadzenie początkowego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP)

		Zastosowanie pozarejestacyjne u dzieci Nadużywanie leku, jego nieprawidłowe stosowanie i uzależnienie od leku <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią	
PHVDRMP-PRE-00-01-EN	17-11-2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Przyrost masy ciała Obrzęki Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu. Objawy z odstawienia Interakcje z innymi lekami Euforia Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne Zastoinowa niewydolność serca Wpływ na narząd wzroku <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nowotwór naczyń krwionośnych Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze Zastosowanie pozarejestacyjne u dzieci Nadużywanie leku, jego nieprawidłowe stosowanie i uzależnienie od leku <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią	Dodano dawki: 100 mg, 200 mg, 225 mg oraz drugi podmiot odpowiedzialny: Medana Pharma S.A.
PHVDRMP-PRE-00-02-EN/GEN	27-04-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Przyrost masy ciała Obrzęki Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu. Objawy z odstawienia Interakcje z innymi lekami Euforia Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne Zastoinowa niewydolność serca Wpływ na narząd wzroku Nadużywanie leku, jego nieprawidłowe stosowanie i uzależnienie od leku <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nowotwór naczyń krwionośnych	Wprowadzenie zaleceń zawartych we wstępnym raporcie oceniającym na 70 dzień procedury dopuszczenia do obrotu NL/H/3655/001-008/DC

		Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze Zastosowanie pozarejestacyjne u dzieci <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią	
PHVDRMP-PRE-00-03-EN/GEN	09-08-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Przyrost masy ciała Obrzęki Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu. Objawy z odstawienia Interakcje z innymi lekami Euforia Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne Zastoinowa niewydolność serca Wpływ na narząd wzroku Nadużywanie leku, jego nieprawidłowe stosowanie i uzależnienie od leku <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nowotwór naczyń krwionośnych Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze Zastosowanie pozarejestacyjne u dzieci <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią	Wprowadzenie zaleceń zawartych w projekcie raportu oceniającego na 120 dzień procedury dopuszczenia do obrotu NL/H/3655/001-008/DC
PHVDRMP-PRE-00-04-EN/GEN	07-09-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Przyrost masy ciała Obrzęki Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia, a także możliwość przypadkowego urazu. Objawy z odstawienia Interakcje z innymi lekami Euforia Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne Zastoinowa niewydolność serca Wpływ na narząd wzroku Nadużywanie leku, jego nieprawidłowe stosowanie i uzależnienie od leku <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nowotwór naczyń krwionośnych	Wprowadzenie zaleceń zawartych w projekcie raportu oceniającego na 120/180 dzień procedury dopuszczenia do obrotu NL/H/3655/001-008/DC

		Myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze Zastosowanie pozarejestrycyjne u dzieci <u>Brakujące informacje</u> Ciąża i karmienie piersią	
--	--	--	--