

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Dulsevia przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Częstość i rozpowszechnienie (prewalencja) docelowego wskazania

Duże zaburzenia depresyjne (major depressive disorder -MDD) to choroba psychiczna charakteryzująca się obezwładniającym i trwałym pogorszeniem nastroju, któremu towarzyszy niska samoocena i utrata zainteresowania lub przyjemności z wykonywania czynności, które zwykle sprawiają radość. Duża depresja to zaburzenie niekorzystnie wpływające na życie rodzinne, zawodowe lub szkolne pacjenta, jego nawyki żywieniowe i dotyczące snu oraz ogólny stan zdrowia. Uważa się, że w 2010 r. choroba ta dotyczyła około 298 milionów ludzi (4,3% populacji światowej). Występowanie w okresie całego życia różni się znacząco, od 3% w Japonii do 17% w USA i 8,56% w Europie, gdzie wskaźnik ten wynosi 10,05% dla kobiet i 6,61% dla mężczyzn. W USA około 3,4% osób z depresją dużą popełnia samobójstwo, a nie mniej niż 60% osób, które popełniło samobójstwo, miało depresję lub inne zaburzenia nastroju.

Zaburzenia lękowe uogólnione (generalized anxiety disorder - GAD) charakteryzują się występowaniem nadmiernego, niemal codziennego lęku i niepokoju dotyczącego wielu aktywności lub wydarzeń, utrzymującego się powyżej 6 miesięcy. Przyczyna jest nieznana, choć często zaburzenia te występują u osób nadużywających alkoholu, u których występuje duża depresja lub lęk napadowy. Rozpoznanie opiera się na historii choroby i badaniu fizykalnym. Leczenie polega na psychoterapii, farmakoterapii lub obejmuje obie metody. GAD to częsta choroba, występująca w ciągu roku u około 3% populacji. Kobiety są narażone na jej wystąpienie dwukrotnie częściej niż mężczyźni. Choroba często zaczyna się w dzieciństwie lub w okresie dojrzewania, ale może się rozpocząć w dowolnym wieku. Przebieg choroby jest zwykle zmienny i przewlekły, z nasileniem podczas stresu. Większość osób z GAD ma jedno lub więcej innych współwystępujących zaburzeń psychicznych, w tym dużą depresję, fobię swoistą, fobię społeczną oraz lęk napadowy.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej występuje u około 11% pacjentów z obwodową neuropatią cukrzycową, która jest stwierdzana u 50% osób z cukrzycą. Pacjenci z obwodowym bólem neuropatycznym w przebiegu cukrzycy mają przewlekłe dolegliwości bólowe, które pogarszają jakość życia, zakłócają sen i mogą prowadzić do depresji.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu (WNM) to mimowolne wyciekanie moczu podczas aktywności fizycznych, takich jak kaszel, kichanie, śmiech lub ćwiczenia. Częstość występowania waha się od 25 do 51% i jest stosunkowo mała we wczesnym okresie życia, wzrastając gwałtownie w okresie menopauzy, a następnie rosnąc stopniowo w wieku pomiędzy 60 i 80 lat.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Duloksetynę porównywano z placebo w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w ośmiu głównych badaniach obejmujących łącznie 2544 pacjentów. Chociaż wyniki badań dotyczące depresji były zróżnicowane, duloksetyna była skuteczniejsza niż placebo w zmniejszaniu objawów u pacjentów we

wszystkich badaniach. Ponadto u pacjentów przyjmujących duloksetynę objawy nawracały po dłuższym czasie niż w grupie placebo.

W leczeniu bólu neuropatycznego duloksetynę porównywano z placebo w dwóch 12-tygodniowych badaniach z udziałem 809 dorosłych pacjentów z cukrzycą. Podczas leczenia bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej duloksetyna była skuteczniejsza niż placebo w zmniejszaniu nasilenia bólu, a redukcję bólu obserwowano od pierwszego tygodnia leczenia przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych duloksetynę porównano z placebo w pięciu badaniach obejmujących łącznie 2337 pacjentów. Duloksetyna była skuteczniejsza niż placebo w leczeniu tych zaburzeń, co oceniano na podstawie redukcji objawów po 9-10 tygodniach, a także w zapobieganiu nawrotom objawów.

Stosowanie duloksetyny oceniano łącznie u 2850 kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu. W czterech głównych badaniach trwających 12 tygodni i obejmujących 1913 kobiet porównywano duloksetynę (w większości 40 mg dwa razy na dobę) z placebo. We wszystkich czterech badaniach pacjentki leczone duloksetyną miały mniej epizodów nietrzymania moczu po 12 tygodniach, przy około czterech lub pięciu epizodach nietrzymania moczu mniej na tydzień, w porównaniu z liczbą przed rozpoczęciem badania. Częstotliwość epizodów nietrzymania moczu zmniejszyła się o 52% w grupie leczonej duloksetyną, w porównaniu do redukcji o 33% w grupie otrzymującej placebo. Wyniki kwestionariusza oceny jakości życia związanej z nietrzymaniem moczu również uległy poprawie w grupie leczonej duloksetyną. Duloksetyna była skuteczniejsza niż placebo jedynie u pacjentek, które miały więcej niż 14 epizodów nietrzymania moczu na tydzień (umiarkowane i ciężkie WNM) na początku badania.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

Ten wniosek dotyczy wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu generycznym produktem leczniczym oraz stosunek korzyści do ryzyka jest taki sam jak dla produktu referencyjnego.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Ryzyko
Uszkodzenie wątroby (ryzyko związane z wątrobą)	U nie więcej niż 1 na 100 pacjentów stosowanie duloksetyny wiązało się z wystąpieniem zapalenia wątroby, mogącym powodować bóle brzucha i żółtaczka. W rzadkich przypadkach (u nie więcej niż 1 na 1000 osób) duloksetyna może powodować niewydolność wątroby.	Ten lek jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z chorobami wątroby oraz jeśli pacjent stosuje inny lek, który może powodować uszkodzenie wątroby; ten lek może być nieodpowiedni dla tych pacjentów. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Sklonności samobójcze	U pacjentów z depresją i (lub) zaburzeniami lękowymi, czasami mogą występować myśli o samookaleczeniu lub myśli samobójcze. Mogą się one nasilać na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi, ponieważ leki te zaczynają działać po pewnym czasie, zwykle po 2 tygodniach, a niekiedy później. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich myśli jest większe: - u pacjentów, u których wcześniej występowały myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu, - u młodych dorosłych osób. Informacje z badań klinicznych wskazują na zwiększone ryzyko zachowań samobójczych u osób dorosłych w wieku poniżej 25 lat z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi. U nie więcej niż 1 na 100 pacjentów występowały myśli samobójcze oraz u nie więcej niż u 1 na 1000 pacjentów leczonych duloksetyną występowały zachowania samobójcze.	W razie wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala. Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela o stanie depresyjnym lub lękowym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki dla pacjenta. Można również zapytać o ich opinię, czy stan depresyjny lub lękowy nie nasilił się, a zmiany w zachowaniu nie budzą niepokoju.
Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)	Ten lek może wywoływać działania niepożądane, których wystąpienia pacjenci mogą być nieświadomi, np. zwiększenie stężenia cukru we krwi. To działanie niepożądane może wystąpić u 1 na 100 pacjentów leczonych duloksetyną.	Lekarz zleci okresowe badania krwi.

Ciężka choroba z obecnością pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, w okolicy oczu i narządów płciowych (zespół Stevensa-Johnsona)	Stosowanie duloksetyny rzadko (u nie więcej niż 1 na 1000 osób) wiązało się z wystąpieniem zespołu Stevensa-Johnsona, ciężkiej choroby z obecnością pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, w okolicy oczu i narządów płciowych.	Jeśli wystąpią jakiekolwiek działania niepożądane, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
Krwawienie z jamy ustnej, przełyku, żołądka lub jelit (krwawienie z przewodu pokarmowego)	Zgłaszano przypadki występowania różnych zaburzeń krzepnięcia, dlatego zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na czynność płytek krwi oraz u pacjentów ze zdiagnozowaną skłonnością do krwawień.	Lek może być nieodpowiedni dla pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia w wywiadzie (skłonność do powstawania siniaków). Należy również poinformować lekarza w sytuacji, gdy pacjent przyjmuje leki, które rozrzedzają krew lub zapobiegają krzepnięciu krwi, ponieważ leki te mogą zwiększać ryzyko krwawienia.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Zdarzenia dotyczące serca i naczyń krwionośnych, w tym zdarzenia związane z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmujące zdarzenia z jednoczesnym stosowaniem NLPZ, w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar)	Stosowanie duloksetyny wiązało się ze zwiększeniem ciśnienia krwi, w tym z zagrażającym życiu podwyższeniem ciśnienia krwi (przełom nadciśnieniowy), związanym z nieodwracalnym uszkodzeniem narządów, zwłaszcza u pacjentów z istniejącym wcześniej nadciśnieniem. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. W przypadku wysokiego ciśnienia krwi lub choroby serca należy skonsultować się z lekarzem. Lekarz poinformuje pacjenta, czy należy przyjmować ten lek.
Zaburzenia czynności nerek (niewydolność nerek)	Związek między stosowaniem duloksetyny a ryzykiem niewydolności nerek nie został dotychczas potwierdzony. Jednakże ten lek może być nieodpowiedni dla pacjentów z chorobami nerek.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Perspektywiczne dane dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze	Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących kobiet w ciąży. W związku z tym duloksetyny nie należy stosować w ciąży, chyba że spodziewane korzyści

stosowaniem duloksetyny w ciąży	wyraźnie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. U noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia, jeśli matka przyjmowała lek tuż przed terminem porodu. Duloksetyna w niewielkim stopniu przenika do mleka kobiet karmiących piersią. W związku z tym nie zaleca się karmienia piersią podczas przyjmowania duloksetyny.
Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku	Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku, tylko z uwagi na wiek. Jednakże metabolizm leków u pacjentów w podeszłym wieku może być wolniejszy dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania duloksetyny w dawce maksymalnej - 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Każdy lek opisany jest w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia informacje na temat stosowania leku, związanego z nim ryzyka oraz zaleceń dotyczących minimalizacji tego ryzyka. Ulotka dla pacjenta w języku polskim zawiera skróconą wersję tego dokumentu, sformułowaną w sposób zrozumiały dla osób niezwiązanych z medycyną lub farmacją. Środki ostrożności opisane w tych dokumentach określone są jako standardowe środki minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta dotyczące omawianego leku można znaleźć na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych.

W przypadku omawianego leku nie mają zastosowania żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy. Nie planuje się badań po dopuszczeniu leku do obrotu.

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

Wersja dokumentu	Data zatwierdzenia dokumentu	Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania	Komentarze
1.1	19/12/2014	Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ryzyko związane z wątrobą Skłonności samobójcze Hiperglikemia Zespół Stevensa-Johnsona Krwawienie z przewodu pokarmowego Istotne potencjalne zagrożenia: Zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmujące zdarzenia z jednoczesnym stosowaniem NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar) Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas jednoczesnego stosowania NLPZ	Pierwszy zatwierdzony plan zarządzania ryzykiem

		Niewydolność nerek Brakujące informacje: Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem duloksetyny w ciąży Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 75) jednocześnie przyjmujących NLPZ Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u pacjentów pediatrycznych	
1.2	05/02/2016	Do odpowiednich punktów planu zarządzania ryzykiem dodano informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczące niewydolności nerek oraz stosowania u pacjentów jednocześnie przyjmujących NLPZ.	Zatwierdzony plan zarządzania ryzykiem
1.3	08/11/2016	Podczas rejestracji duloksetyny w dawce 90 mg do aktualnie zatwierdzonego planu zarządzania ryzykiem dodano dane dotyczące nowej dawki.	W czasie rejestracji dawki 90 mg
2.0	14/04/2017	Istotne zidentyfikowane ryzyko: Ryzyko związane z wątrobą Skłonności samobójcze Hiperglikemia Zespół Stevens-Johnson Krwawienie z przewodu pokarmowego Istotne potencjalne zagrożenia: Zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmujące zdarzenia z jednoczesnym stosowaniem NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar) Niewydolność nerek Brakujące informacje Perspektywiczne dane dotyczące potencjalnego ryzyka związanego ze stosowaniem duloksetyny w ciąży Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku	Zaktualizowano informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania tak, aby były one zgodne z aktualnym planem zarządzania ryzykiem produktu referencyjnego