

## ***VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Egzysty przeznaczone do publicznej wiadomości***

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Padaczka**

Padaczka jest przewlekłą chorobą powodującą zaburzenia w funkcjonowaniu mózgu charakteryzującą się nawracającymi napadami drgawek. Jest to jedna z najczęstszych chorób układu nerwowego i każdego roku diagnozowanych jest około 50 nowych przypadków zachorowań na każde 100 000 osób z populacji. W przypadku większości pacjentów nie można określić przyczyny zachorowania, chociaż jedną z nich może być uraz lub uszkodzenie mózgu, jak to się dzieje na przykład w następstwie udaru lub u pacjentów z guzem mózgu.

#### **Uogólnione zaburzenia lękowe**

Uogólnione zaburzenie lękowe jest to długotrwały lęk lub niepokój, które dotyczą zwykłych, codziennych spraw. Przyczyna powstania uogólnionego zaburzenia lękowego nie jest jasna, chociaż uważa się, że na występowanie mają wpływ zarówno czynniki genetyczne jak i doświadczenia życiowe. Liczba osób dotkniętych tą chorobą różni się w zależności od kraju i kultury. Jednakże, niezależnie od położenia geograficznego, kobiety są bardziej podatne na wystąpienie tego zaburzenia niż mężczyźni. Tendencja do większej częstości zachorowań występuje także u osób starszych, do 60 r.ż.; powyżej tego wieku liczba przypadków zaczyna spadać. Badania przeprowadzone w Norwegii wykazały łączną szacunkową liczbę nowych przypadków zachorowań na uogólnione zaburzenia lękowe wynoszącą 1,10 na 100 000 osób z populacji rocznie.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Referencyjny produkt leczniczy został porównany z placebo w 22 badaniach.

Korzyści wynikające z leczenia padaczki referencyjnym produktem leczniczym zostały ocenione podczas 3 badań obejmujących ponad 1 000 pacjentów oceniających, na jaką skalę produkt leczniczy zredukował liczbę drgawek po 11 - 12 tygodniach. Około 45% pacjentów przyjmujących 600 mg pregabaliny dziennie i około 35% przyjmujących 300 mg pregabaliny dziennie zaobserwowało redukcję częstości drgawek o 50% lub więcej. U pacjentów przyjmujących placebo, spadek częstości występowania drgawek zauważyło 10% badanych.

Referencyjny produkt leczniczy był efektywniejszy niż placebo w uogólnionych zaburzeniach lękowych; w 8 badaniach na grupie ponad 3 000 pacjentów, 52% badanych leczonych referencyjnym produktem leczniczym zaobserwowało poprawę rzędu 50% lub więcej podczas oceny stopnia niepokoju mierzonego standardowym kwestionariuszem oceny stopnia niepokoju, natomiast w przypadku placebo liczba badanych deklarujących poprawę wynosiła 38%.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami związanymi z leczeniem

Skuteczność działania pregabaliny została zbadana u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Aktualnie trwają badania referencyjnego produktu leczniczego, dotyczące zastosowania u dzieci i młodzieży w przedziale wiekowym 12 – 17 lat, ale nie ma jeszcze żadnych dostępnych na ten temat danych.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istnieją wystarczające dane z badań klinicznych dowodzące skuteczności pregabaliny w zarejestrowanych wskazaniach, w których to potwierdzone zostały także jej bezpieczeństwo i dobra tolerancja.

Wszystkie aktualne kwestie bezpieczeństwa związane ze stosowaniem produktu leczniczego, opisanego w niniejszym dokumencie, są dobrze poznane zaś odpowiednie ostrzeżenia są umieszczone w charakterystyce produktu leczniczego oraz ulotce dla pacjenta.

#### Istotne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
<b>Zwiększenie masy ciała</b>	U niektórych pacjentów może wystąpić zwiększenie masy ciała podczas leczenia pregabalina. Podczas badań klinicznych z użyciem referencyjnego produktu leczniczego, trwających do 14 tygodni, zwiększenie masy ciała wynoszące 7% lub więcej, ponad wagę początkową, zaobserwowało 9% pacjentów stosujących referencyjny produkt leczniczy i 2% pacjentów, stosujących placebo. Kilko pacjentów (0,3%) zrezygnowało z badania klinicznego z powodu zwiększenia masy ciała. Zwiększenie masy ciała w trakcie leczenia referencyjnym produktem leczniczym było powiązane z dawką,	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.  U niektórych pacjentów chorych na cukrzycę, u których nastąpiło zwiększenie masy ciała podczas leczenia pregabalina, może być konieczna zmiana dotychczasowego leczenia p/cukrzycowego.

Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
	<p>czasem ekspozycji na lek, natomiast nie wykazano związku z wyjściowym BMI, płcią czy wiekiem badanego. Wśród osób z cukrzycą, wzrost masy ciała wynosił średnio 1,6 kg (zakres: -16 do 16 kg) podczas stosowania referencyjnego produktu leczniczego i średnio 0,3 kg (zakres: -9 do 9 kg) podczas stosowania placebo. W kohorcie 333 pacjentów z cukrzycą, otrzymujących referencyjny produkt leczniczy przez okres co najmniej 2 lat, średnie zwiększenie masy ciała wynosiło 5,2 kg.</p>	<p>Pacjenci powinni być poinformowani, iż łączne stosowanie pregabaliny wraz z pochodnymi tiazolidynodionu (będącymi lekami p/cukrzycowymi) daje efekt addycyjny związany ze zwiększeniem masy ciała.</p>
<p><b>Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk obwodowy</b></p>	<p>U niektórych pacjentów może pojawić się obrzęk ciała obejmujący również kończyny. Specyficzne objawy obejmują obrzęk twarzy, jamy ustnej (języka, warg i dziąseł) oraz szyi (gardła i krtani). Zgłaszano raporty opisujące zagrażające życiu przypadki obrzęku naczynioruchowego wraz z upośledzeniem oddychania, które wymagały hospitalizacji. W krótkotrwałych badaniach klinicznych wśród pacjentów bez znaczących klinicznie objawów choroby serca lub naczyń obwodowych, nie zaobserwowano widocznego związku między obrzękami obwodowymi a powikłaniami sercowo-naczyniowymi, takimi jak nadciśnienie czy zastoinowa niewydolność serca. Obrzęk obwodowy nie wiązał się ze zmianami laboratoryjnymi wskazującymi na pogorszenie czynności nerek lub wątroby. W kontrolowanych badaniach klinicznych, częstość występowania obrzęków obwodowych wynosiła 6% w grupie pacjentów leczonych referencyjnym produktem leczniczym, w porównaniu z 2% pacjentów w grupie placebo. W kontrolowanych badaniach klinicznych, 0,5% pacjentów leczonych referencyjnym produktem leczniczym i 0,2% pacjentów z grupy placebo wycofało się z badań z powodu obrzęków obwodowych.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci powinni poinformować lekarza o każdym przypadku wystąpienia obrzęku.</p> <p>Pacjenci powinni być poinformowani, iż łączne stosowanie pregabaliny wraz z pochodnymi tiazolidynodionu (będącymi lekami p/cukrzycowymi) daje efekt addycyjny związany z wystąpieniem obrzęku.</p> <p>Stosowanie pregabaliny powinno być natychmiast przerwane u pacjentów, u których pojawiają się pierwsze objawy obrzęku naczynioruchowego.</p>

Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
<b>Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia i zwiększone ryzyko przypadkowego urazu</b>	<p>Leczenie pregabaliną było związane z występowaniem zawrotów głowy i senności, które mogą zwiększać ryzyko wystąpienia przypadkowego urazu (np. w wyniku upadków) w populacji osób starszych. Istnieją także doniesienia, po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, dotyczące utraty przytomności, splątania i zaburzeń umysłowych. W kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem referencyjnego produktu leczniczego, zawrotów głowy doświadczyło 30% badanych przyjmujących referencyjny produkt leczniczy w porównaniu z 8% badanych otrzymujących placebo; senności doświadczyło 23% badanych przyjmujących referencyjny produkt leczniczy, w porównaniu z 8% badanych otrzymujących placebo. Zawroty głowy i senność zaczynały się zazwyczaj wkrótce po rozpoczęciu leczenia pregabaliną i występowały częściej podczas stosowania większych dawek.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci powinni być poinformowani o zachowaniu ostrożności, dopóki nie poznają możliwych działań produktu leczniczego. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów, obsługiwać skomplikowanych maszyn i wykonywać innych potencjalnie niebezpiecznych czynności do czasu ustalenia, czy produkt leczniczy ma wpływ na ich zdolność do wykonywania tych czynności.</p>
<b>Zdarzenia obserwowane po odstawieniu pregabaliny</b>	<p>Po zaprzestaniu długiego lub krótkiego leczenia pregabaliną, u pacjentów mogą wystąpić specyficzne działania niepożądane. Obejmują one trudności z zasypianiem, ból głowy, nudności, uczucie lęku, biegunkę, objawy grypopodobne, drgawki, niepokój, depresję, ból, potliwość i zawroty głowy. Nie jest wiadome, czy objawy te występują częściej lub są bardziej nasilone u pacjentów leczonych pregabaliną przez dłuższy okres czasu.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci nie powinni przerywać leczenia pregabaliną, chyba, że zostanie im to zalecone przez lekarza. Jeżeli leczenie ma być zakończone, proces ten powinien odbywać się stopniowo, w ciągu, co najmniej 1 tygodnia.</p>
<b>Interakcje z innymi produktami leczniczymi</b>	<p>Jednoczesne stosowanie pregabaliny z pewnymi produktami leczniczymi może powodować istotne klinicznie interakcje farmakokinetyczne. Mogą one prowadzić do nasilenia (zwiększenia) działań niepożądanych opisywanych dla tych produktów leczniczych, włączając niewydolność oddechową oraz śpiączkę.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany jednocześnie z substancjami leczniczymi</p>

Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
	<p>Jednoczesne podawanie pregabaliny z produktami leczniczymi zawierającymi w swym składzie oksykodon (używany jako środek przeciwbólowy), lorazepam (używany do leczenia stanów lękowych) lub alkoholem może nasilać zawroty głowy, senność i zmniejszenie koncentracji.</p>	<p>wymienionymi w punkcie 4.5 ChPL.</p> <p>Pacjenci powinni informować lekarza o aktualnie przyjmowanych, ostatnio przyjmowanych lub zamiarze stosowania innych produktów leczniczych.</p>
<p><b>Nastrój euforyczny</b></p>	<p>Niektórzy pacjenci leczeni pregabaliną zgłaszali występowanie podwyższonego nastroju.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia pregabaliną, pacjenci powinni poinformować lekarza o swojej historii medycznej dotyczącej alkoholizmu, lub jakichkolwiek przypadków zależności lekowej. Pacjenci powinni informować lekarza, jeśli uważają, że potrzebują większych dawek produktu leczniczego niż te zalecone przez lekarza.</p>
<p><b>Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne</b></p>	<p>Niektórzy pacjenci stosujący pregabalinę zgłaszali objawy wskazujące na wystąpienie reakcji alergicznej. Objawy te obejmowały obrzęki twarzy, warg, języka oraz gardła, jak również rozpowszechniającą się wysypkę skórą.</p>	<p>Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.</p> <p>Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub substancje pomocnicze nie powinni stosować tego produktu leczniczego.</p> <p>W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z omawianych działań niepożądanych, pacjenci powinni niezwłocznie</p>

Ryzyko	Znane fakty	Sposoby zapobiegania
		skontaktować się ze swoim lekarzem.
<b>Zastoinowa niewydolność serca</b>	Odnotowano zgłoszenia dotyczące niewydolności serca u pacjentów leczonych pregabalina; w większości dotyczyły populacji starszych pacjentów z istniejącymi w wywiadzie schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.  Przed rozpoczęciem leczenia tym produktem leczniczym pacjenci powinni poinformować lekarza o przebytych lub trwających chorobach serca.
<b>Zaburzenia widzenia</b>	Pregabalina może powodować zmniejszenie ostrości widzenia, jego utratę lub inne zmiany pola widzenia. Większość tych zmian ma charakter przejściowy.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.  Pacjenci powinni niezwłocznie informować lekarza w przypadku wystąpienia jakichkolwiek zaburzeń widzenia.
<b>Nadużywanie, niewłaściwe użycie oraz zależność lekowa</b>	Raporty dotyczące nadużywania, niewłaściwego użycia oraz zależności lekowej były zgłaszane przez pacjentów. Reakcje te nie były obserwowane w trakcie badań klinicznych.	Odpowiedni zapis w charakterystyce produktu leczniczego.  Przed rozpoczęciem leczenia pregabalina, pacjenci powinni informować lekarza o swojej historii medycznej dotyczącej alkoholizmu, lub jakichkolwiek przypadków nadużywania produktów leczniczych lub zależności lekowej. Pacjent nie powinien stosować większych ilości produktu leczniczego niż te zalecone przez lekarza.

## Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Znane fakty
<b>Nowotwór naczyń krwionośnych</b>	Występowanie nowotworów naczyń krwionośnych obserwowano u myszy, lecz nie u szczurów, małp czy ludzi. Ryzyko to jest specyficzne dla modelu mysiego i nie ma dowodów na istnienie podobnego ryzyka u ludzi.
<b>Zachowania i myśli samobójcze</b>	U niewielkiej liczby pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi, w tym pregabaliną, obserwowano nieznaczne zwiększenie ryzyka wystąpienia zachowań lub myśli samobójczych. Ich przyczyna nie jest znana, a zależność przyczynowa między stosowaniem pregabaliny a ich występowaniem nieudowodniona. W razie wystąpienia u pacjenta myśli samobójczych powinien on niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
<b>Stosowanie poza wskazaniami w populacji pediatrycznej</b>	Dzieci poniżej 12. roku życia nie były włączone do grupy badanej w badaniach klinicznych poza niektórymi protokołami dotyczącymi epilepsji. Pregabalina nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu dzieci poniżej 18. roku życia. Aktualnie prowadzone jest badanie kliniczne dla leku referencyjnego wśród populacji pediatrycznej.

## Brakujące informacje

Ryzyko	Znane fakty
<b>Bezpieczeństwo i skuteczność w czasie ciąży i laktacji</b>	<p>Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania pregabaliny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na zwierzęce płody pregabaliny podawanej w dużych dawkach, lecz potencjalne ryzyko u ludzi nie jest znane. Pregabalina nie powinna być stosowana w okresie ciąży, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Kobiety w wieku rozrodczym leczone pregabaliną muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, podejrzewa że jest w ciąży lub planuje ciążę, powinna skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą zanim rozpocznie leczenie pregabaliną.</p> <p>Nie zaleca się karmienia piersią podczas leczenia pregabaliną z uwagi na fakt, iż nie wiadomo czy pregabalina jest wydzielana do mleka kobiecego. Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek produktem leczniczym podczas karmienia piersią.</p>

### **VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do poszczególnych ryzyk**

Wszystkie produkty lecznicze posiadają dołączoną charakterystykę produktu leczniczego, która zawiera szczegółowe informacje dla lekarzy i farmaceutów odnośnie stosowania produktu leczniczego, zagrożeń związanych z jego stosowaniem oraz wskazania dotyczące ich minimalizacji. Informacje te w uproszczonej, zrozumiałej dla pacjenta formie, przedstawione są w Ulotce dla Pacjenta. Informacje przedstawione w tym dokumencie stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Produkt leczniczy, którego dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem, nie posiada dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Dla produktu leczniczego, którego dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem, nie są planowane porejestracyjne badania skuteczności lub bezpieczeństwa.

### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

**Tabela 1: Główne zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym**

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Uwagi</b>
1.0	23.09.2015	<b>Istotne zidentyfikowane ryzyka</b> 1. Zwiększenie masy ciała 2. Obrzęk naczynioruchowy i obrzęk obwodowy 3. Zawroty głowy, senność, utrata przytomności, omdlenia i zwiększone ryzyko przypadkowego urazu 4. Zdarzenia obserwowane po odstawieniu pregabaliny 5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi 6. Nastrój euforyczny 7. Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje alergiczne	Pierwsza edycja dokumentu Plan Zarządzania Ryzykiem.



Wersja dokumentu	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>8. Zastoinowa niewydolność serca</p> <p>9. Zaburzenia widzenia</p> <p>10. Nadużywanie, niewłaściwe użycie oraz zależność lekowa</p> <p><b>Istotne potencjalne ryzyka</b></p> <p>1. Zachowania i myśli samobójcze</p> <p>2. Nowotwór naczyń krwionośnych</p> <p>3. Stosowanie poza wskazaniami w populacji pediatrycznej</p> <p><b>Brakujące informacje</b></p> <p>Bezpieczeństwo i skuteczność w czasie ciąży i laktacji</p>	