

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Aritavi przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zaburzenia lękowe uogólnione

Zaburzenia lękowe uogólnione (GAD, ang. *Generalised anxiety disorder*) to zbiorowa nazwa obejmująca szerokie spektrum zaburzeń lękowych, w tym zaburzenie paniczne z agorafobią (strachem przed otwartymi przestrzeniami) lub bez agorafobii, zaburzenie pourazowe, zaburzenie obsesyjne, lęki społeczne (fobie) i inne specyficzne fobie (arachnofobia, tj. strach przed pająkami).

Przyczyną zaburzeń lękowych uogólnionych są prawdopodobnie nieprawidłowości określonych neuroprzekazników w mózgu, tj. noradrenaliny, dopaminy, kwasu gamma-aminomasłowego i serotoniny. Stwierdzono też powiązanie GAD z funkcjonalnymi i strukturalnymi zmianami w częściach mózgu biorących udział w przetwarzaniu emocji, szczególnie strachu i lęku.

Pacjenci z zaburzeniami lękowymi uogólnionymi często wykazują spotęgowane reakcje na strach i różne bodźce stresowe, co prowadzi do nasilenia lęku. Wykazano, że w przypadku tych nieprawidłowych reakcji pomocne są leki i wsparcie psychologiczne. Do leków tych należą środki przeciwdepresyjne, takie jak leki z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRIs, ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRIs, ang. *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCAs, ang. *tricyclic antidepressants*), inhibitorów monoaminooksydazy (MAOIs, ang. *monoamine oxidase inhibitors*) i inne¹⁻⁴.

Duże zaburzenie depresyjne

Depresja to jedno z najczęściej występujących schorzeń. Uważa się, że jej przyczyną jest dysfunkcja neuroprzekazników w ośrodkowym układzie nerwowym, zwłaszcza serotoniny, noradrenaliny i dopaminy. Do czynników ryzyka rozwoju depresji należą negatywne sytuacje z życia, zmiany hormonalne, zły stan zdrowia, nadużywanie substancji psychoaktywnych, choroby psychiczne itp. Dużą depresję zazwyczaj rozpoznaje się w przypadku występowania co najmniej pięciu z poniższych objawów:

- obniżenie nastroju,
- utrata zainteresowania lub zadowolenia,
- znaczna zmiana masy ciała lub zaburzenia apetytu,
- zaburzenia snu,
- pobudzenie lub spowolnienie,
- zmęczenie lub utrata energii,

- poczucie braku własnej wartości,
- pogorszenie zdolności myślenia lub koncentracji,
- nawracające myśli o śmierci,
- próba samobójcza lub skonkretyzowany plan samobójstwa.

Duże zaburzenia depresyjne prowadzą do zwiększonej umieralności obejmującej samobójstwa, do negatywnych skutków schorzeń, zrywania więzi międzyludzkich, nadużywania substancji psychoaktywnych i strat czasu pracy. Dzięki odpowiedniemu postępowaniu można osiągnąć znaczne ograniczenie objawów w przypadku 70–80% osób z rozpoznaniem dużym zaburzeniem depresyjnym⁵⁻⁷.

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej (ból nerwów w przebiegu cukrzycy)

Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej to częste powikłanie cukrzycy typu 1 oraz typu 2, które występuje, gdy poziom cukru we krwi chorego jest stale wysoki, powodując uszkodzenia nerwów obwodowych. Jest to przyczyną przewlekłego bólu kończyn oraz owrzodzenia stóp.

Do czynników ryzyka neuropatii cukrzycowej należą: palenie tytoniu, alkohol, podeszły wiek, zła kontrola stężeń glukozy we krwi, nadciśnienie tętnicze oraz choroba niedokrwienna serca.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe neuropatii cukrzycowej obejmują uczucie mrowienia lub pieczenia w obrębie kończyn, ostry, przeszywający ból w obrębie rąk i stóp, trudności w chodzeniu oraz trudności w wykonywaniu ćwiczeń, a nawet staniu. Zaleca się, by chorzy z neuropatią cukrzycową przechodzili rutynowe badania lekarskie i skuteczniej kontrolowali poziom cukru we krwi. Zachęca się też do zmian stylu życia, takich jak rzucenie palenia i rezygnacja z alkoholu, zwiększenie aktywności fizycznej i zdrowe odżywianie. Dostępne opcje terapeutyczne to amitryptylina, pregabalina, duloksetyna, nortryptylina, imipramina, lidokaina, tramadol i inne⁸.

Wysiłkowe nietrzymanie moczu

Wysiłkowe nietrzymanie moczu to częsty typ nietrzymania moczu. Dochodzi do niego, gdy mocz wycieka przy nacisku na pęcherz moczowy podczas śmiechu, kaszlu, kichnięcia, wysiłku itp. Stan ten jest spowodowany osłabieniem mięśni dna miednicy, które podtrzymują pęcherz. Jedną z częstych przyczyn osłabienia mięśni dna miednicy jest poród. Do innych przyczyn należy otyłość, podeszły wiek i występowanie nietrzymania moczu w rodzinie. Dostępne opcje terapeutyczne to ćwiczenia dna miednicy, zmiany diety, zabieg chirurgiczny i leki takie jak duloksetyna, leki przeciwmuskarynowe takie jak tolterodyna oraz oksybutynina⁹.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Skuteczność duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych wykazano w trzech badaniach. Ogółem, 655 pacjentów otrzymywało duloksetynę lub placebo w celu leczenia objawów depresyjnych. Podawano różne stężenia duloksetyny - od 40 mg na dobę do maksymalnie 120 mg na dobę -

wykazując we wszystkich badaniach, że duloksetyna pozwalała na znacząco lepsze leczenie depresji niż placebo¹⁰⁻¹².

W dwóch publikacjach, wykazano wyższą skuteczność duloksetyny w porównaniu do placebo w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej. Ogółem 805 pacjentów przypisano do grup otrzymujących placebo lub różne stężenia duloksetyny (20 mg na dobę, 60 mg na dobę lub 120 mg na dobę). Stwierdzono lepszą kontrolę bólu w neuropatii cukrzycowej podczas stosowania duloksetyny niż placebo¹³⁻¹⁴.

W jednym z badań wzięło udział 327 dorosłych chorych z rozpoznaniem ogólnych zaburzeń lękowych, z czego 168 osób przypisano do grup stosujących 60 mg lub 120 mg duloksetyny, a 159 osób otrzymywało lek pozorowany. W przypadku pacjentów poddanych terapii duloksetyną wykazano znaczącą poprawę i kontrolę lęku w porównaniu z leczeniem pozorowanym¹⁶.

Do badania kontrolowanego lekiem pozorowanym zakwalifikowano 458 kobiet z wysiłkowym nietrzymaniem moczu. Z tej grupy 231 kobiet otrzymywało placebo, a 227 -40 mg duloksetyny dwa razy na dobę. W badaniu porównywano korzyści wynikające z terapii. Wyniki badania wykazały znaczącą poprawę w zakresie nietrzymania moczu i jakości życia podczas stosowania duloksetyny w porównaniu z lekiem pozorowanym¹⁵ (lekiem bez substancji aktywnej).

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie aktualnie dostępnych danych nie stwierdzono luk w wiedzy o skuteczności leku w docelowej populacji pacjentów, które wskazywałyby na konieczność przeprowadzenia badań dotyczących skuteczności leku po jego zarejestrowaniu. Ponadto, brak jest danych wskazujących na to, by efekty leczenia różniły się w zależności od podgrupy populacji docelowej dla jakiegokolwiek wskazania z uwzględnieniem czynników takich jak wiek, płeć, rasa lub upośledzenie czynności narządów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Uszkodzenie wątroby (ryzyko chorób wątroby)	Przypadki uszkodzenia wątroby podczas stosowania duloksetyny były zgłaszane szczególnie w pierwszych miesiącach terapii. Zapalenie wątroby, podwyższona aktywność enzymów	Należy monitorować wczesne objawy uszkodzenia wątroby takie jak zmęczenie, ciemny mocz i żółte zabarwienie stolca. Pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem przed

	wątrobowych i inne dysfunkcje wątroby stanowią rzadkie lub niezbyt częste zdarzenia niepożądane podczas leczenia duloksetyną - występują z częstością od 0,01% do 1%.	rozpoczęciem przyjmowania duloksetyny, jeśli aktualnie stosują inne leki, które mogą powodować uszkodzenie wątroby.
Myśli samobójcze	Podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych zgłaszano przypadki myśli/wyobrażeń samobójczych oraz prób samobójczych. To zdarzenie niepożądane występuje u ok. 0,1% pacjentów. Tego typu działania niepożądane mogą być nasilone na początku terapii.	Należy monitorować stan pacjentów ze stwierdzonymi myślami/wyobrażeniami lub próbami samobójczymi w wywiadzie. Unikać podawania duloksetyny dzieciom, ponieważ w tej grupie pacjentów ryzyko rozmyślnych działań autodestrukcyjnych jest większe. Unikać równoczesnego podawania duloksetyny i innych leków przeciwdepresyjnych. Na początku terapii należy monitorować pacjentów pod kątem oznak myśli samobójczych. W razie myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, pacjenci powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.
Wysokie stężenie glukozy we krwi (hiperglikemia)	Może wpływać na pacjentów z cukrzycą, prowadząc do niewłaściwego kontrolowania glikemii i późniejszych powikłań, tj. owrzodzeń w przebiegu stopy cukrzycowej, neuropatii obwodowej (schorzenia nerwów mogącego skutkować	Należy monitorować poziom glukozy we krwi wśród pacjentów z grupy ryzyka, a w razie konieczności dostosowywać wymagania w zakresie insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych.

	osłabieniem, mrowieniem lub drętwieniem) itp. Hiperglikemia podczas stosowania duloksetyny występuje z częstością od 0,01% do 1%.	
Zespół Stevensa-Johnsona (poważne schorzenie z powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, w obrębie oczu i narządów płciowych)	Jest to rzadkie działanie niepożądane związane z leczeniem duloksetyną, z zachorowalnością rzędu 0,1%.	Zazwyczaj leczone jest w warunkach szpitalnych ze względu na złożoną patofizjologię tego zdarzenia niepożądanego oraz możliwe powikłania kliniczne.
Krwawienie w obrębie jelit (krwawienie z przewodu pokarmowego)	Nie należy podawać duloksetyny chorym ze stwierdzoną tendencją do krwawienia oraz chorym stosującym leki rozrzedzające krew, aspirynę lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne, ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia z żołądka.	Unikać równoczesnego podawania duloksetyny i innych leków, takich jak NLPZ lub doustne leki przeciwzakrzepowe.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Toksyczny wpływ na serce (kardiotoksyczność), co obejmuje osoby równolegle przyjmujące niektóre leki stosowane w celu uśmierzania bólu i łagodzenia stanu zapalnego.	Stosowanie duloksetyny wiązało się ze wzrostem częstości akcji serca i ciśnienia krwi. Może to w konsekwencji prowadzić do przełomu nadciśnieniowego -zdarzenia zagrażającego życiu, któremu towarzyszą następujące objawy: ból w klatce piersiowej, nieprawidłowy rytm serca, ból głowy, duszność, wymioty, pobudzenie itp. W grupie ryzyka znajdują się pacjenci z rozpoznaniem wysokim ciśnieniem krwi oraz z wszelkimi innymi chorobami wpływającymi na serce i naczynia krwionośne. Nie należy stosować duloksetyny u chorych z wysokim ciśnieniem krwi, które nie poddaje się kontroli lekami.

Uszkodzenie (niewydolność)nerek	Nie należy stosować duloksetyny w przypadku ciężkiego upośledzenia czynności nerek. Niemniej nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania w przypadku choroby nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Niepożądane skutki działania duloksetyny na układ moczowy obejmują schorzenia nerek, zmniejszenie przepływu moczu i nieprawidłowy zapach moczu.
------------------------------------	---

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Działania niepożądane w przypadku stosowania w trakcie ciąży (prospektywne dane o potencjalnych zagrożeniach wynikających z narażenia na działanie duloksetyny podczas ciąży)	Należy unikać podawania duloksetyny podczas ciąży, ponieważ nie są znane zagrożenia dla noworodków. Nie zaleca się stosowania duloksetyny w okresie karmienia piersią, ponieważ w mleku matek stwierdzane były bardzo małe ilości produktu leczniczego.
Stosowanie duloksetyny w dawce 120 mg w przypadku osób w podeszłym wieku	Dane o bezpieczeństwie i skuteczności w przypadku podawania 120 mg duloksetyny u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Należy zachować ostrożność w przypadku tej grupy pacjentów.

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

W odniesieniu do tego leku nie są podejmowane żadne dodatkowe działania minimalizujące ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Obecnie nie są prowadzone, ani nie są planowane, żadne porejestacyjne badania dotyczące bezpieczeństwa czy skuteczności duloksetyny.

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

Istotne zmiany wprowadzane z biegiem czasu w planie zarządzania ryzykiem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	30-07-2014	Rozpoznane zagrożenia: <ul style="list-style-type: none"> Zagrożenia dla wątroby 	Nowy wniosek o pozwolenie na

		<ul style="list-style-type: none"> • Zachowania samobójcze • Hiperglikemia • Zespół Stevensa-Johnsona • Krwawienie z przewodu pokarmowego • Zespół serotoninowy <p>Potencjalne zagrożenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek • Incydenty sercowo-naczyniowe, w tym występujące wśród pacjentów równolegle stosujących leki z grupy NLPZ • Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas równoległego stosowania leków z grupy NLPZ <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie w okresie ciąży i laktacji • Stosowanie u dzieci i młodzieży • Stosowanie u osób w podeszłym wieku (> 75 lat), które równolegle stosują leki z grupy NLPZ • Długotrwałe stosowanie u pacjentów cierpiących na przewlekły ból 	dopuszczenie do obrotu dla procedury zdecentralizowanej
2.0	09-01-2015	<p><u>Rozpoznane zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zagrożenia dla wątroby • Zachowania samobójcze • Hiperglikemia 	Inne ujęcie ryzyka w celu dostosowania do planu zarządzania ryzykiem dla

		<ul style="list-style-type: none"> • Zespół Stevensa-Johnsona • Krwawienie z przewodu pokarmowego <p><u>Potencjalne zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek • Incydenty sercowo-naczyniowe, w tym występujące wśród pacjentów równolegle stosujących leki z grupy NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar) • Incydenty krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas równoległego stosowania leków z grupy NLPZ <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne dane o potencjalnych zagrożeniach wynikających z narażenia na działanie duloksetyny podczas ciąży • Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży • Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w przypadku osób w podeszłym wieku (> 75 lat), które 	<p>produktu referencyjnego w związku z raportem ze wstępnej oceny z dnia 13 listopada 2014 r. otrzymanym od władz szwedzkich</p>
--	--	---	--

		równolegle przyjmują leki z grupy NLPZ	
Wersja 3.0	08-02-2015	<p><u>Rozpoznane zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zagrożenia dla wątroby • Zachowania samobójcze • Hiperglikemia • Zespół Stevensa-Johnsona • Krwawienie z przewodu pokarmowego • Zespół serotoninowy <p><u>Potencjalne zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Niewydolność nerek • Incydenty sercowo-naczyniowe, w tym występujące wśród pacjentów równolegle stosujących leki z grupy NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar) • Incydenty krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas równoległego stosowania leków z grupy NLPZ <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne dane o potencjalnych zagrożeniach wynikających z narażenia na działanie duloksetyny podczas ciąży • Charakterystyka bezpieczeństwa 	<p>Dodano zespół serotoninowy jako ważne rozpoznane zagrożenie zgodnie z podsumowaniem informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wydanym przez wytwórcę leku oryginalnego</p>

		<p>i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania duloksetyny w przypadku osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat), które równolegle przyjmują leki z grupy NLPZ 	
Wersja 4.0	21-05-2015	<p><u>Rozpoznane zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zagrożenia dla wątroby • Zachowania samobójcze • Hiperglikemia • Zespół Stevensa-Johnsona • Krwawienie z przewodu pokarmowego <p><u>Potencjalne zagrożenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Incydenty sercowo-naczyniowe w tym występujące wśród pacjentów równolegle stosujących leki z grupy NLPZ (w tym zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i udar) • Niewydolność nerek <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prospektywne dane o potencjalnych zagrożeniach wynikających z narażenia na działanie duloksetyny podczas ciąży • <u>Stosowanie duloksetyny w dawce 120 mg w</u> 	<p>W następstwie oceny PSUSA (ang. <i>Periodic Safety Update Single Assessment</i>) zaktualizowano podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wydane przez wytwórcę leku oryginalnego. Odpowiednio zaktualizowano tabelaryczne podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania</p>

		<u>przypadku osób</u> <u>w podeszłym wieku</u>	
--	--	---	--