

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Dulsevia przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

---

#### **Częstość i rozpowszechnienie (prewalencja) docelowego wskazania**

Duże zaburzenia depresyjne (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 (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**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Ryzyko</b>
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 zażółcenie skóry lub białek oczu (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.

<p>Skłonności samobójcze</p>	<p>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.</p> <p>Prawdopodobieństwo wystąpienia takich myśli jest większe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów, u których wcześniej występowały myśli samobójcze lub myśli o samookaleczeniu,</li> <li>- 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.</li> </ul>	<p><b>W razie wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub bezpośrednio udać się do szpitala.</b></p> <p>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.</p>
<p>Zwiększenie stężenia cukru we krwi (hiperglikemia)</p>	<p>Ten lek może wywoływać działania niepożądane, których wystąpienia pacjenci mogą być nieświadomi, np. zwiększenie stężenia cukru we krwi.</p>	<p>Lekarz zleci okresowe badania krwi.</p>
<p>Ciężka choroba z obecnością pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, w okolicy oczu i narządów płciowych (zespół Stevens-Johnson)</p>	<p>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.</p>	<p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.</p>

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.
Krwawienie z jamy ustnej, przełyku, żołądka lub dwunastnicy (krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego podczas jednoczesnego stosowania NLPZ)	Zgłaszano przypadki występowania różnych zaburzeń krzepnięcia. 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.
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
Potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem duloksetyny w ciąży	Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących kobiet w ciąży. W związku z tym duloksetyny nie należy stosować w ciąży, chyba że spodziewane korzyści 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 tego leku.
Bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 75$ ) jednocześnie przyjmujących NLPZ	Bezpieczeństwo u pacjentów w podeszłym wieku stosujących jednocześnie NLPZ nie zostało dotąd ocenione.
Charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u dzieci i młodzieży (charakterystyka bezpieczeństwa i tolerancji duloksetyny u pacjentów pediatrycznych)	Duloksetyny nie należy stosować w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Nie prowadzono badań nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania duloksetyny w leczeniu bólu związanego z obwodową neuropatią cukrzycową, zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu. Brak dostępnych danych.

#### ***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***

Nie dotyczy, jest to Pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem