



**PRODUKT LECZNICZY DEPRATAL®
(DULOKSETYNA, TABLETKI DOJELITOWE)
W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW
Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI**

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)



Kraków, listopad-grudzień 2018

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Analizę problemu decyzyjnego opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792		
Autorzy analizy problemu decyzyjnego	Imię i nazwisko (inicjały)	Stanowisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza problemu decyzyjnego została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. Mariana Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów		

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	4
STRESZCZENIE	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	11
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA	12
2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH.....	14
2.3. OBJAWY, PRZEBIEG NATURALNY I DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH	16
2.4. ROKOWANIE W ZABURZENIACH DEPRESYJNYCH.....	22
2.5. EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ DEPESYJNYCH, JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA	23
2.6. METODY LECZENIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH	29
2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i>).....	45
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA	57
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	61
4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU	61
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)	64
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHORYCH Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI	65
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI	65
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	67
7. BIBLIOGRAFIA	74
8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW	79
9. ANEKS	80
9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH	80
10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”	107

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AIDS	ang. <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APLD	ang. <i>Atypical antidepressants</i> ; Atypowe leki przeciwdepresyjne
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BDI	ang. <i>Beck Depression Inventory</i> ; Skala do oceny depresji Becka
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBT	ang. <i>Cognitive-behavioral therapy</i> ; Terapia kognitywno-behawioralna
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CGI	ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i> ; Skala służąca do oceny stanu klinicznego pacjenta w trzech obszarach: ogólnej poprawy, nasilenia objawów, efektów terapii
CGI-I	ang. <i>Clinical Global Impression Scale – Global Improvement</i> ; Wariant skali CGI oceniający ogólną poprawę stanu pacjenta
CGI-S	ang. <i>Clinical Global Impression Scale – Severity Scale</i> ; Wariant skali CGI oceniający ogólne pogorszenie stanu pacjenta
CLPD	ang. <i>Tetracyclic Antidepressants</i> ; Czterocykliczne (czteropierścieniowe) leki przeciwdepresyjne
DALY	ang. <i>Disability-adjusted life years</i> ; Liczba lat życia z obniżoną sprawnością
DDD	ang. <i>Defined daily dose</i> ; Zdefiniowana dzienna dawka
DSM-5	ang. <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5</i> ; Klasyfikacja zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wersja 5.
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja ds. Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FUS	Fundusz Ubezpieczeń Społecznych
GDS	ang. <i>Geriatric Depression Scale</i> ; Geriatryczna skala oceny depresji
HAMA	ang. <i>Hamilton Anxiety Scale</i> ; Skala lęku Hamiltona
HAMD	ang. <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> ; Skala do oceny nasilenia depresji Hamiltona
HAMD-17	ang. <i>17-item Hamilton Rating Scale for Depression</i> ;

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	Skala do oceny nasilenia depresji Hamiltona – wersja 17-elementowa
HADS	ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ; Skala oceny depresji i lęku
HIV	ang. <i>Human immunodeficiency virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
IMAO	ang. <i>Monoamine oxidase inhibitors</i> ; Inhibitory monoaminooksydazy
KSI ZUS	Kompleksowy System Informatyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych
MADRS	ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> ; Skala Montgomery-Asberg służąca do oceny nasilenia depresji
MDD	ang. <i>Major depressive disorder</i> ; Duże zaburzenia depresyjne
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NaSSA	ang. <i>Noradrenergic and specific serotonergic antidepressant</i> ; Leki blokujące receptory adrenergiczne i serotonergiczne
NDRI	ang. <i>Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor</i> ; Inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
NIHR	ang. <i>National Institute for Health and Research</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Badań i Zdrowia Publicznego
NK	ang. <i>Natural killer</i> ; Komórki „naturalni zabójcy”
NARI	ang. <i>Selective noradrenaline reuptake inhibitors</i> ; Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PGI	ang. <i>Patient Global Impression Scale</i> ; Skala pozwalająca pacjentowi ocenić odpowiedź na leczenie
PHQ-9	ang. <i>Patient Health Questionnaire-9</i> ; Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
QoL	ang. <i>Quality of life</i> ; Jakość życia
QIDS-SR	ang. <i>Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report</i> ; Szybki Wykaz Objawów Depresyjnych
SARI	ang. <i>Serotonin antagonist reuptake inhibitors</i> ; Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SNRI	ang. <i>Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor</i> ; Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny
SSI	ang. <i>Somatic Symptom Inventory</i> ; Inwentarz Objawów Somatycznych
SSRI	ang. <i>Selective serotonin reuptake inhibitors</i> ; Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
Technologia (interwencja) wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TCA	ang. <i>Tricyclic antidepressants</i> ; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) w leczeniu dorosłych chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (MDD, ang. *major depressive disorder*), o ciężkim nasileniu.

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w analizowanym wskazaniu, w ramach wykazu leków refundowanych.

SCHEMAT PICO

Schemat PICO określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego obejmuje:

(P) populację docelową, którą stanowią dorośli pacjenci z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10);

(I) interwencję wnioskowaną, którą stanowi podanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®);

(C) komparatory, które stanowią: wenlafaksyna (komparator podstawowy), fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina (komparatory dodatkowe);

(O) wyniki zdrowotne z zakresu skuteczności klinicznej: ocena odpowiedzi na leczenie; remisja choroby i czas do uzyskania remisji choroby; zmiana wyniku w jakichkolwiek skalach służących do oceny nasilenia objawów depresji, wpływu depresji na życie codzienne i oceny efektów terapii, m.in. HAMD (ang. *Hamilton Rating Scale for Depression*), MADRS (ang. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*), CGI (ang. *Clinical Global Impression Scale*), PGI-I (ang. *Patient Global Impression Scale*), HAMA (ang. *Hamilton Anxiety Scale*), SSI (ang. *Somatic Symptom Inventory*), HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), BDI (ang. *Beck Depression Inventory*), QIDS-SR (ang. *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Report*), PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*), czas do utraty odpowiedzi na leczenie, stosowanie się do zaleceń lekarza, konieczność hospitalizacji/dodatkowych wizyt w placówkach służby

zdrowia w związku z nasilonymi objawami choroby, ocena jakości snu, zmiana jakości życia, oraz profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia: działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem, poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych, ciężkich (ang. *serious*) działań/ zdarzeń niepożądanych, działań/ zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych, zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECZYJNEGO

Depresja definiowana jest jako poważne zaburzenie psychiczne, objawiające się głównie obniżeniem nastroju, zmniejszeniem energii, aktywności oraz zainteresowań, co często uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie na co dzień [2], [3], [4]. Niekiedy towarzyszy temu obniżenie odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały [4]. Depresja związana jest ze znacznym obniżeniem jakości życia, a także wzrostem śmiertelności [2].

Do kategorii dużej depresji należą przypadki, w których występują epizody (okresy) trwające nie krócej niż 2 tygodnie, z co najmniej 5 objawami psychicznymi lub somatycznymi [4]. Depresja o ciężkim nasileniu wiąże się często z występowaniem objawów psychotycznych, takich jak urojenia, omamy lub osłupienie depresyjne [11].

Pomimo wielu lat badań nie udało się precyzyjnie określić molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój depresji. Istnieją różne hipotezy na ten temat, między innymi związane z zaburzeniami hormonalnymi [6], procesami zapalnymi [9] czy predyspozycjami genetycznymi [47], [48].

Rozpoznanie depresji opiera się głównie na zaobserwowaniu charakterystycznych objawów u pacjenta: obniżenia nastroju, zwiększenia uczucia smutku i beznadziei, utraty zainteresowania i anhedonii, obniżenia energii, zmęczenia, niskiego poczucia własnej wartości, nadmiernego lub nieuzasadnionego obwiniania się, myśli samobójczych, obniżonej koncentracji uwagi, pobudzenia lub zmniejszenia ruchliwości, zaburzeń snu, zwiększenia

lub zmniejszenia apetytu z towarzyszącą zmianą masy ciała [49], [54]. W czasie diagnostyki zaburzeń depresyjnych istotną rolę odgrywa zebranie dokładnego wywiadu od pacjenta oraz obserwacja jego zachowania [49]. **Z uwagi na to, że około 50% chorych na depresję ma myśli samobójcze, 30% podejmuje próby samobójcze, a ostatecznie 15% popełnia samobójstwo [8], depresję można uznać za chorobę zagrażającą życiu. Stąd też niezwykle istotne jest prawidłowe zdiagnozowanie choroby oraz szybkie rozpoczęcie skutecznej terapii [49].**

Celem leczenia depresji, niezależnie od jej nasilenia, jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawów, a ponadto zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów i zapewnienie powrotu chorego do prawidłowego funkcjonowania psychospołecznego [52], [53].

Do metod leczenia depresji zalicza się: interwencje farmakologiczne (stosowanie leków antydepresyjnych), interwencje psychologiczne (psychoterapię, terapię behawioralną, interpersonalną, terapię małżeństw lub par) oraz interwencje fizyczne (elektrowstrząsy, terapię światłem, ćwiczenia fizyczne, przeczaszkową stymulację magnetyczną, stymulację nerwu błędnego, deprivację snu) [11], [58].

Wybór metody leczenia uzależniony jest od nasilenia objawów chorobowych oraz indywidualnych cech pacjenta. **W przypadku epizodów o umiarkowanym lub w szczególności ciężkim nasileniu należy rozpocząć terapię farmakologiczną, opierającą się na podawaniu antydepresantów [56], [58], [59], [66], [63].** Jak podkreślają wytyczne praktyki klinicznej, zarówno polskie jak i międzynarodowe, dobór leku przeciwdepresyjnego powinien uwzględniać: potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, choroby współistniejące i możliwe interakcje z innymi lekami stosowanymi przez danego pacjenta, preferencje pacjenta, skuteczność i bezpieczeństwo ewentualnych wcześniejszych terapii antydepresyjnych, koszty terapii, możliwe objawy odstawienne czy komplikacje mogące wynikać z przedawkowania, zwłaszcza w przypadku osób o skłonnościach samobójczych [49], [56], [59], [50], [60], [62], [58], [64], [67], [68].

Aktualnie dostępna jest szeroka gama preparatów antydepresyjnych należących do różnych klas, w tym: selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*; SSRI); czterocykliczne leki przeciwdepresyjne (ang. *Tetracyclic Antidepressants*; CLPD); inhibitory monoaminoooksydazy (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*; IMAO); inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (ang. *Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor*; SNRI); trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *Tricyclic Antidepressants*; TCA) [63], [64]. We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej jako rekomendowane leczenie pierwszego wyboru, najodpowiedniejsze dla większości chorych, wymieniane są preparaty z grupy SSRI (citalopram, escitalopram, fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) [49], [56], [58], [59], [62], [63], [64], [66], [67], [68], [69], a część wytycznych zaleca również SNRI (wenlafaksynę, **duloksetynę**) [58], [59], [68], [69].

Depresja znajduje się w czołówce najczęściej występujących chorób na świecie według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO). Według prognoz, do 2020 roku będzie na drugim miejscu, a do 2030 roku – na pierwszym miejscu [26]. Według WHO na świecie w 2015 roku depresja dotknęła 4,4% społeczeństwa, a liczba żyjących chorych wynosiła 322 mln, w tym do 1,5 mln osób w Polsce [30]. **Przeprowadzone w 2012 r. w kraju badanie „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska” potwierdziło istnienie poważnego problemu depresji w społeczeństwie polskim.** Na jego podstawie stwierdzono, że u 3% mieszkańców Polski w wieku produkcyjnym, wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden duży epizod depresyjny o dowolnym nasileniu, co przekłada się na liczbę 766 tys. przypadków [3].

WHO uznało depresję za wiodącą przyczynę niepełnosprawności na świecie (stanowiącą 7,5% wszystkich lat życia z niepełnosprawnością w 2015 roku) oraz główną przyczynę 800 tys. samobójstw rocznie [25]. Z uwagi na duże rozpowszechnienie, zaburzenia depresyjne stanowią istotny problem społeczny i ekonomiczny, generując co roku w Polsce koszty w wysokości nawet ponad 2,6 mld zł. O tym, jak istotnym

problemem w skali kraju są zaburzenia depresyjne świadczy wdrożenie w latach 2016-2020 programu polityki zdrowotnej, mającego na celu zapobieganie depresji w Polsce [3].

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznego leczenia może zminimalizować obciążenie ekonomiczne budżetu państwa wynikające z niepełnosprawności i niezdolności do pracy osób z depresją oraz może znacznie poprawić jakość życia chorych.

Jako komparatory dla duloksetyny stosowanej w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu wybrano:

- **wenlafaksynę – jako podstawowy komparator, z uwagi na taki sam mechanizm działania jak duloksetyna**, polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania oraz finansowanie ze środków publicznych w Polsce;
- **fluoksetynę, paroksetynę i sertralinę – jako dodatkowe komparatory**, ze względu na częściowo pokrywający się mechanizm działania z duloksetyną, polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów, zarejestrowane wskazania, finansowanie tych produktów ze środków publicznych oraz ich stopień wykorzystania w ramach leczenia depresji w Polsce.

Duloksetyna, po raz pierwszy w postaci preparatu Cymbalta® uzyskała dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2004 roku [44], a w Stanach Zjednoczonych, decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), w sierpniu 2004 roku [45]. Produkt leczniczy Depratal®, będący preparatem generycznym zawierającym duloksetynę, został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej (NAR) w Polsce, dnia 27.06.2017 roku [1]. Pod względem mechanizmu działania duloksetyna należy do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny [1]. Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie

od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt [1], [17]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [1], stosowanie duloksetyny nie jest ograniczone do konkretnej linii leczenia dużych zaburzeń depresyjnych.

Biorąc pod uwagę podwójny mechanizm działania, udokumentowaną skuteczność kliniczną oraz dobrze poznany profil bezpieczeństwa, duloksetyna stanowi interesującą opcję terapeutyczną w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.

Obecnie (listopad 2018) duloksetyna (produkt leczniczy Depratal®) nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu, tj. leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (w tym o ciężkim nasileniu) [46], jak również w innych stanach wymienionych w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1], czyli w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych oraz bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej.

Do chwili obecnej (stan na listopad 2018 roku) Rada Konsultacyjna przy AOTMiT wydała w 2010 [76] oraz w 2009 [77] roku negatywne opinie dotyczące zasadności finansowania ze środków publicznych duloksetyny (produkt leczniczy Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji, przy czym nie odniosła się do ciężkości nasilenia jej objawów. Spośród światowych agencji oceny technologii medycznych australijska agencja PBAC w marcu 2008 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, przy założeniu minimalizacji kosztów z wenlafaksyną [79]. Francuska HAS wydała pozytywne opinie w 2007 [89] i 2016 [88] roku, dotyczące refundacji duloksetyny w MDD, podobnie jak szkocka agencja SMC, która 2005 roku pozytywnie ustosunkowała się do stosowania duloksetyny w leczeniu pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi (w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji początkowego leczenia) [86]. Z kolei kanadyjska agencja CADTH w lipcu 2008 roku negatywnie odniosła się do refundacji duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu [83]; jednocześnie zaznaczono, że duloksetyna może być stosowana w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii SSRI. Należy jednakże zaznaczyć, że żadna z

powyższych rekomendacji nie odniosła się do ciężkości nasilenia objawów depresji, w ramach MDD.

1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny), w odniesieniu do duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®, tabletki dojelitowe) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10).

W Analizie Problemu Decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produkt leczniczy Depratal®, duloksetyna w formie tabletek dojelitowych) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych,
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczących finansowania technologii wnioskowanej (duloksetyny) i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji HTA, dotyczących duloksetyny oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu.

2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe), zgodnie z danymi przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1], zarejestrowany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- dużymi zaburzeniami depresyjnymi;
- bólem w obwodowej neuropatii cukrzycowej;
- zaburzeniami lękowymi uogólnionymi.

Populację docelową rozpatrywaną w niniejszej analizie, zawężono względem zarejestrowanych wskazań, do leczenia pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (ang. *major depressive disorder*; MDD), o ciężkim nasileniu (F32.2, F32.3, F33.2, F33.3 wg ICD-10).

2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Depresja definiowana jest jako poważne zaburzenie psychiczne, objawiające się głównie obniżeniem nastroju, zmniejszeniem energii, aktywności oraz zainteresowań, co często uniemożliwia prawidłowe funkcjonowanie chorego w życiu codziennym [2], [3], [4]. Niekiedy towarzyszy temu obniżenie odczuwania przyjemności w związku z wykonywaniem czynności, które wcześniej ją sprawiały [4]. Depresja związana jest ze znacznym obniżeniem jakości życia, a także wzrostem śmiertelności [2].

Depresja jest odmiennie traktowana w klasyfikacji europejskiej (ICD-10) i amerykańskiej (DSM-5, DSM-IV).

Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*; ICD-10) uwzględnia zaburzenia depresyjne pod kodami F32 oraz F33 [10], [11], zgodnie ze szczegółową klasyfikacją zaprezentowaną w poniższej tabeli. Do kategorii zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu, wg. klasyfikacji ICD-10, zaliczane są epizody depresji ciężkie, bez objawów psychotycznych (F32.2), epizody depresji ciężkie, z objawami psychotycznymi (F32.3) oraz zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych (F33.2) i zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychotycznymi (F33.3).

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].

Kod ICD-10	Zaburzenia depresyjne
F32	Epizod depresyjny
F32.0	Epizod depresji łagodny
F32.1	Epizod depresji umiarkowany
F32.2	Epizod depresji ciężki, bez objawów psychotycznych
F32.3	Epizod ciężkiej depresji z objawami psychotycznymi
F32.8	Inne epizody depresyjne
F32.9	Epizod depresyjny, nieokreślony
F33	Zaburzenia depresyjne nawracające
F33.0	Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny łagodny
F33.1	Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresyjny umiarkowany
F33.2	Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – epizod depresji ciężkiej bez objawów psychotycznych
F33.3	Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – ciężka depresja z objawami psychotycznymi
F33.4	Zaburzenia depresyjne nawracające, obecnie – stan remisji
F33.8	Inne nawracające zaburzenia depresyjne
F33.9	Nawracające zaburzenia depresyjne, nieokreślone

Zgodnie z klasyfikacją zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego, wydania piątego (DSM-5; ang. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), do zaburzeń depresyjnych należą:

- dezorganizujące zaburzenia regulacji nastroju;

- większe zaburzenia depresyjne (w tym epizod większego zaburzenia depresyjnego);
- uporczywe zaburzenia depresyjne (dystymia);
- przedmiesiączkowe zaburzenia dysfotyczne;
- zaburzenia depresyjne wywołane substancją lub lekiem;
- zaburzenia depresyjne spowodowane stanem ogólnomedycznym;
- inne określone zaburzenia depresyjne;
- nieokreślone zaburzenia depresyjne [5], [47], [51].

Z kolei zgodnie ze starszą klasyfikacją DSM-IV zaburzenia depresyjne dzielono na:

- epizod dużej depresji, pojedynczy;
- epizod dużej depresji, nawracający;
- ponadto w ocenie powinno się uwzględniać:
 - nasilenie objawów (łagodne, umiarkowane, ciężkie z objawami psychiatrycznymi);
 - obraz kliniczny (depresja melancholiczna, katatoniczna, atypowa);
 - czynnik spustowy (depresja poporodowa, depresja sezonowa);
 - przebieg (przewlekły, z remisją całkowitą lub bez całkowitej remisji między kolejnymi epizodami) [11].

Do kategorii większych zaburzeń depresyjnych zalicza się epizody trwające co najmniej 2 tygodnie (choć większość epizodów trwa znacznie dłużej), pociągające za sobą wyraźne zmiany w zakresie afektu, poznania i funkcji neurovegetatywnych oraz oddzielnymi remisjami. Diagnoza oparta na pojedynczym epizodzie jest możliwa, chociaż w większości przypadków zaburzenie to ma charakter nawracający [47].

Termin „duże zaburzenia depresyjne” (MDD), często jest mylnie interpretowany jako „ciężka depresja”. Tymczasem odnosi się on zarówno do przypadków depresji o łagodnym, umiarkowanym jak również ciężkim nasileniu. W praktyce termin „duża depresja” oznacza epizod depresyjny (zgodnie z klasyfikacją międzynarodową ICD-10) [21]. Porównanie kryteriów diagnostycznych depresji wg klasyfikacji europejskiej (epizod depresyjny) i amerykańskiej (duże zaburzenie depresyjne) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne depresji.

Klasyfikacja ICD-10 Epizod depresyjny [49]	Klasyfikacja DSM-5 Duże zaburzenie depresyjne (epizod dużej depresji) [51]
<p><u>Występowanie przez co najmniej 2 tygodnie 2 z 3 podstawowych objawów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obniżenia nastroju; - utraty zainteresowania i anhedonii; - obniżenia energii, zmęczenia. <p><u>Występowanie co najmniej 2 dodatkowych objawów:</u></p>	<p><u>Występowanie przez co najmniej 2 tygodnie co najmniej 5 spośród poniżej wymienionych objawów (a zaburzenia te stanowiły istotną zmianę w stosunku do wcześniejszego funkcjonowania), przy czym co najmniej jednym z nich było obniżenie nastroju lub anhedonia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - obniżony nastrój przez większą część dnia i niemal codziennie (lub drażliwość u dzieci). - wyraźne zmniejszenie zainteresowania i anhedonia; - zmniejszenie masy ciała pomimo braku stosowania diet

Klasyfikacja ICD-10 Epizod depresyjny [49]	Klasyfikacja DSM-5 Duże zaburzenie depresyjne (epizod dużej depresji) [51]
<ul style="list-style-type: none"> - niskiego poczucia własnej wartości; - nadmiernego lub nieuzasadnionego obwiniania się; - nawracających myśli samobójczych lub działań prowadzących do pozbawienia życia; - obniżonej koncentracji uwagi; - pobudzenia lub obniżenia ruchliwości; - zaburzeń snu; - zwiększenia lub zmniejszenia apetytu. 	<p>albo zwiększenie masy ciała (zmiany wyniosły więcej niż 5% masy ciała w ciągu miesiąca);</p> <ul style="list-style-type: none"> - bezsenność lub wzmożona senność; - pobudzenie psychoruchowe lub spowolnienie; - męczliwość lub utrata energii; - poczucie własnej niskiej wartości lub nadmierne, nieadekwatne poczucie winy; - obniżenie koncentracji; - nawracające myśli samobójcze lub o śmierci. <p>Objawy są przyczyną klinicznie istotnego cierpienia lub upośledzenia w funkcjonowaniu społecznym, zawodowym lub innych ważnych obszarach funkcjonowania. Nie ma podstaw, aby epizod ten przypisywać działaniu substancji przyjmowanych przez pacjenta lub innym przyczynom medycznym związanym ze stanem zdrowia pacjenta.</p> <p>Występowanie wymienionych objawów nie jest łatwiejsze do wyjaśnienia obecnością zaburzeń psychicznych. Nigdy nie miał miejsca epizod manii ani hipomanii.</p>

Ocenę nasilenia objawów depresji przeprowadza się w przeznaczonych do tego skalach, które zostały szczegółowo omówione w rozdziale 2.6.1.

2.2. ETIOLOGIA, PATOGENEZA I CZYNNIKI RYZYKA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Pomimo wielu lat badań nie udało się precyzyjnie określić molekularnych mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój depresji. Istnieje wiele hipotez na ten temat; jedna z nich wskazuje na występowanie zaburzeń w regulacji stężenia amin biogennych – serotoniny i noradrenaliny w obrębie struktur mózgu. Przemawia za tym fakt, że większość z zarejestrowanych w leczeniu depresji leków powoduje potencjalizację działania tych substancji. Inna hipoteza określa rozwój depresji jako zależny od zaburzeń w obrębie układu glutaminergicznego [6].

W ostatnim czasie zwraca się uwagę na powiązanie depresji z procesami zapalnymi. Dowodem klinicznym są tak zwane „zachowania chorego”, podobne fenomenologicznie do depresji, a dotyczące chorych na schorzenia somatyczne: zmęczenie, anhedonia, utrata energii, anoreksja. Na poziomie molekularnym związane jest to ze zwiększoną produkcją cytokin zapalnych takich jak: interleukiny-1, interleukiny-6 czy czynnika martwicy nowotworów (TNF) przez limfocyty T i B, lub w obrębie ośrodkowego układu nerwowego przez aktywowane komórki mikrogleju. Często z depresją współistnieją niektóre przewlekłe choroby zapalne, np. reumatoidalne zapalenie stawów. O powiązaniu depresji z procesami zapalnymi świadczy fakt, że niektóre komórki układu immunologicznego, np. komórki „naturalni zabójcy” (NK) lub granulocyty, odpowiadają podobnie jak komórki ośrodkowego układu nerwowego na leczenie przeciwdepresyjne i produkują cytokiny przeciwzapalne. Ostatnio postuluje się aktywny udział komórek mikrogleju, szczególnie astrocytów w procesie sygnalizacji

molekularnej. Prawdopodobnie również w depresji astrocyty mają wpływ na rozwój objawów klinicznych i funkcjonowanie neuronów podczas nawrotu choroby [9].

Uważa się również, że zmiany obserwowane u chorych z depresją mogą mieć podłoże genetyczne, gdyż u osób blisko spokrewnionych choroba afektywna występuje kilkanaście razy częściej niż w populacji ogólnej. Czynniki genetyczne mogą wiązać się z zaburzeniami pewnych obszarów mózgu takimi, jak np. nadaktywność płata czołowego prawej półkuli lub zmniejszenie przepływu krwi do lewego płata czołowego w depresji jednobiegunowej, co wykazano na podstawie badań nad obrazowaniem mózgu [47], [48].

Częste występowanie zaburzeń depresyjnych oraz schorzeń somatycznych w podeszłym wieku łączy złożone związki, które mogą wynikać ze wspólnych elementów patogenezы np. na poziomie regulacji neurohormonalnej, reakcji zapalnej, stresu oksydacyjnego czy mechanizmów starzenia się komórek. Wynikiem tego jest, częstsze niż można by było przypuszczać, współwystępowanie tych schorzeń. Rozwojowi depresji może sprzyjać każda przewlekła choroba, w szczególności o niekorzystnym rokowaniu, powodująca ograniczenie funkcjonowania pacjenta, poczucia samodzielności bądź połączona z dolegliwościami bólowymi. Ponadto sama depresja również może wpływać negatywnie na przebieg chorób współistniejących [54].

Dawniej ze względu na przyczynę wyróżniano trzy rodzaje depresji:

- psychogenną - spowodowaną czynnikami psychologicznymi, stresem;
- somatogenną – spowodowaną stanem somatycznym, chorobą somatyczną;
- endogenną – spowodowaną różnymi czynnikami, głównie natury biologicznej [8].

Aktualnie taki podział nie jest preferowany ze względu na nieprecyzyjne kryteria genezy zaburzeń nastroju [8].

Czynniki ryzyka zachorowania na depresję:

- płeć żeńska;
- wiek (znaczne zwiększenie ryzyka zachorowania po 45 roku życia);
- niższy poziom wykształcenia;
- status osoby samotnej, rozwiedzionej lub w separacji;
- poprzedni epizod depresji;
- występowanie zaburzeń afektywnych lub samobójstw w rodzinie;
- okres poporodowy;
- zaburzenia w relacjach z szeroko pojętym otoczeniem;
- niezdrowy styl życia (palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, otyłość, brak aktywności fizycznej, nadużywanie substancji psychoaktywnych);
- zdarzenia traumatyczne w przeszłości;

- zażywanie niektórych leków (np. sterydy, interferon, propanolol, diazepam);
- współwystępowanie przewlekłych chorób: np. niedoczynności tarczycy, cukrzycy, astmy, nowotworów złośliwych, choroby Alzheimera, zespołu nabytego braku odporności (AIDS) lub zakażenia wirusem ludzkiego niedoboru odporności (HIV), przebyty udar mózgu;
- cywilizacyjne - ryzykowny styl życia, w tym zwiększone tempo życia, zaburzenia rytmu dobowego, zaburzone proporcje czasu pracy i odpoczynku, wypalenie zawodowe [22], [23], [24], [30].

2.3. OBJAWY, PRZEBIEG NATURALNY I DIAGNOSTYKA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Zaburzenia depresyjne należy podejrzewać w sytuacji, gdy objawy utrzymują się przez co najmniej 2 tygodnie, w przeszłości u pacjenta nie występowała mania lub hipomania, nie istnieją przyczyny organiczne i dowody na stosowanie substancji psychoaktywnych, które mogłyby powodować pogorszenie nastroju lub wywoływać objawy odstawienne [49].

Do podstawowych objawów depresji należą:

- obniżenie nastroju, zwiększenie uczucia smutku i beznadziei;
- utrata zainteresowania i anhedonia, czyli niezdolność do odczuwania radości i przyjemności z sytuacji, które do tej pory wywoływały takie emocje;
- obniżenie energii i zmęczenie.

W przypadku depresji należy rozpoznać co najmniej 2 z 3 wymienionych objawów. Ponadto, należy zaobserwować istnienie objawów uzupełniających, tak aby całkowita liczba objawów podstawowych i uzupełniających (dodatkowych) wynosiła co najmniej 4.

Do objawów dodatkowych towarzyszących depresji zalicza się:

- niskie poczucie własnej wartości;
- nadmierne lub nieuzasadnione obwinianie się;
- nawracające myśli samobójcze lub jakiegokolwiek objawy behawioralne przejawiające się działaniami prowadzącymi do pozbawienia życia;
- obniżona koncentracja uwagi;
- pobudzenie lub zmniejszenia ruchliwości;
- zaburzenia snu;
- zwiększenie lub zmniejszenie apetytu z towarzyszącą zmianą masy ciała [49], [54].

Depresja o ciężkim nasileniu wiąże się często z występowaniem objawów psychotycznych, takich jak urojenia, omamy lub osłupienie depresyjne [11].

U dwóch trzecich pacjentów leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej występują objawy somatyczne. Im większa liczba objawów somatycznych, tym bardziej prawdopodobne jest, że pacjent ma depresję. W zależności od liczby objawów i zaburzeń codziennego funkcjonowania, możliwe jest

zdiagnozowanie łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego epizodu depresji bez objawów psychotycznych. W łagodnym epizodzie depresyjnym całkowita liczba objawów wynosi co najmniej 4; w umiarkowanym - co najmniej 6 i pojawiają się poważne trudności w funkcjonowaniu; natomiast w ciężkim epizodzie depresyjnym występuje co najmniej 8 objawów. W przypadku spełnienia kryteriów ciężkiego epizodu depresyjnego, któremu towarzyszą urojenia lub osłupienie depresyjne, należy postawić diagnozę ciężkiej depresji z objawami psychotycznymi, która jest wskazaniem do pilnej hospitalizacji psychiatrycznej. Epizod depresji może wystąpić po raz pierwszy w życiu pacjenta lub pojawić się jako zaostrzenie nawracających zaburzeń depresyjnych. Nawracające zaburzenia depresyjne diagnozuje się gdy w przeszłości wystąpił co najmniej jeden epizod depresji, a następnie przynajmniej 2 miesiące remisji [49].

Obserwacja pacjenta zgłaszającego się do podstawowej opieki zdrowotnej może dostarczyć wiele ważnych informacji, jednakże kluczowym kryterium diagnozy depresji jest przeprowadzenie dokładnego i obiektywnego badania. Depresja jest częstym problemem wśród pacjentów zgłaszających się do oddziałów podstawowej opieki zdrowotnej, niestety, ograniczenia czasowe utrudniają dyskusję i omówienie z pacjentem wszystkich ważnych kwestii związanych z jego stanem psychicznym. Z tego powodu opracowano krótkie ankiety, pomocne w diagnozowaniu depresji. Następujące pytania powinny być zadawane przez lekarzy podczas rutynowego wywiadu:

1. Czy w ciągu ostatniego miesiąca często odczuwałeś zmartwienie, przygnębienie lub miałeś poczucie beznadziejności?
2. Czy w ciągu ostatniego miesiąca odczuwałeś małe zainteresowanie lub przyjemność z wykonywania czynności?

Samo użycie tych dwóch pytań wykazało w badaniach w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej czułość i swoistość na poziomie odpowiednio 97% i 67%. Jeśli pacjent odpowie twierdząco na jedno z dwóch powyższych pytań, należy uzupełnić badanie przesiewowe o trzecie pytanie: "Czy jest coś, w czym chciałbyś, abym Ci pomógł?", które znacznie poprawia specyficzność badań przesiewowych. W przypadku negatywnej odpowiedzi na trzecie pytanie jest wysoce prawdopodobne, że pacjent nie jest w depresji. W przypadku odpowiedzi twierdzącej na pierwsze i/lub drugie pytanie, należy przeprowadzić dokładny wywiad z pacjentem w celu zdiagnozowania depresji lub innych zaburzeń psychicznych. O wiele bardziej wszechstronnymi narzędziami do badań przesiewowych, są np. Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta PHQ-9 (ang. *Patient Health Questionnaire-9*), skala oceny depresji i lęku HADS (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*) lub skala do oceny depresji Becka BDI (ang. *Beck Depression Inventory*). Uzupełniając historię medyczną pacjenta, warto zapytać o podstawowe i dodatkowe objawy depresji [49].

Jeśli pacjent wykazuje objawy depresji, należy **określić nasilenie** i czas trwania objawów lub czy stanowią one tymczasową reakcję na negatywne lub traumatyczne wydarzenie z życia. Zalecane jest ustalenie, czy chory stosuje substancje psychoaktywne, ponieważ może to wskazywać na inną

diagnozę niż depresja. Niezwykle istotne jest ustalenie chorób współistniejących o przewlekłym charakterze, ponieważ często wiąże się z nimi wystąpienie depresji, np. choroby Parkinsona, nowotworów złośliwych, cukrzycy itp. Do innych czynników zwiększających ryzyko depresji, ale nie ograniczających jej pojawienie się, należą:

- płeć żeńska;
- wiek - najwyższe ryzyko występuje w wieku od 40 do 64 lat;
- rozwód lub wdowieństwo;
- niski status społeczno-ekonomiczny;
- czynniki genetyczne i zaburzenia psychotyczne w rodzinie.

Ważnym aspektem, który należy poruszyć w trakcie rozmowy z pacjentem jest stosowanie leków mogących obniżać nastrój lub wywoływać inne objawy depresji. Nadużywanie alkoholu i innych substancji psychoaktywnych zwiększają częstość występowania depresji i ryzyko samobójstwa [49].

Ocena ryzyka samobójstwa

Kompleksowa ocena ryzyka związanego z samobójstwem to przede wszystkim zadanie psychiatry; jednak podstawowa ocena ryzyka samobójstwa musi być wykonana przez każdego lekarza, zwłaszcza na początku i w czasie leczenia. Pytanie o myśli i skłonności samobójcze jest najważniejsze przy ocenie stanu psychicznego pacjenta, zwłaszcza w obecności następujących czynników ryzyka: płeć męska, wiek ponad 40 lat, schorzenia psychiatryczne w rodzinie, próba samobójcza w przeszłości, duże zaburzenia depresyjne, poczucie beznadziejności, bezrobocie, problemy społeczne i izolacja, choroby współistniejące, a także zaburzenia lękowe i nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych. W przypadku braku doświadczenia w ocenie ryzyka samobójstwa, przydatne jest stosowanie pytań o zachowania samobójcze, opisanych w polskiej wersji *MINI International Neuropsychiatric Interview 5.0.0*:

1. Czy czułeś w poprzednim miesiącu, że będzie lepiej umrzeć albo że chcesz umrzeć?
2. Czy chciałeś skrzywdzić siebie w ciągu ostatniego miesiąca?
3. Czy myślałeś o samobójstwie w ostatnim miesiącu?
4. Czy zaplanowałeś samobójstwo w ciągu ostatniego miesiąca?
5. Czy próbowałeś popełnić samobójstwo w ciągu ostatniego miesiąca?
6. Czy kiedykolwiek w życiu próbowałeś popełnić samobójstwo?

Jeśli odpowiedź brzmiała "tak" tylko na pytanie 1, 2 lub 6 – ryzyko samobójstwa jest niskie. Jeżeli odpowiedź "tak" została podana tylko do pytania 3 lub wraz z pytaniami 2 i 6 - ryzyko samobójstwa jest średnie. Jeżeli odpowiedź "tak" została podana tylko dla pytania 4 lub tylko 5 lub razem z pytaniami 3 i 6 - ryzyko samobójstwa jest wysokie [49].

Z uwagi na ryzyko popełnienia w skrajnych przypadkach samobójstwa przez pacjenta, depresję można uznać za chorobę zagrażającą życiu.

Badanie fizykalne

Wiele zaburzeń somatycznych może powodować obniżenie nastroju, utratę energii lub zmiany w aktywności psychoruchowej pacjenta. Ważne jest, aby przeprowadzić badanie przebiegu zmian występujących w wyniku schorzeń, które zwiększają ryzyko wystąpienia depresji, ze szczególnym uwzględnieniem badania neurologicznego. Podczas rutynowego badania fizykalnego należy zwrócić uwagę na możliwe objawy związane z obniżeniem nastroju: spowolnienie motoryki, trudności w wykonywaniu poleceń związane z dystrakcją, przygnębiony wyraz twarzy, płacliwość, ale także skargi na różne niespecyficzne bóle, w tym bóle głowy i objawy ucisku na szyję i ramiona, zwłaszcza u pacjentów częściej niż przeciętnie odwiedzających chirurga (więcej cztery razy w roku) i wymagających wielu dodatkowych badań jednakże bez poprawy stanu zdrowia pomimo wielokierunkowego leczenia [49].

Badania laboratoryjne

U każdego pacjenta z objawami depresji, zalecane są poniższe badania dodatkowe:

- pełna morfologia krwi;
- badanie elektrolitów;
- badanie czynności nerek i wątroby;
- badanie czynności tarczycy;
- określenie poziomu białka ostrej fazy (CRP);
- elektrokardiogram.

Inne specjalistyczne badania, takie jak ocena poziomu kortyzolu, neuroobrazowanie i elektroencefalografia mogą być zlecone przez psychiatrę. Liczne dane sugerują obniżenie nastroju w przebiegu niedoczynności tarczycy (również subklinicznej); w związku z tym, badania przesiewowe w kierunku hormonów tarczycy są zalecane u pacjentów z podejrzeniem depresji. Niemniej jednak, wykazano, że u pacjentów bez chorób tarczycy subkliniczny spadek poziomu hormonów tarczycy nie jest związany z częstszym występowaniem depresji [49].

Badania obrazowe

Kryteria diagnozowania depresji nie obejmują wyników jakichkolwiek badań neuroobrazowych, niemniej jednak badania te mogą być przydatne do wykluczenia organicznych przyczyn obniżenia nastroju. Dougherty i Rauch zaproponowali następujące wytyczne dla neuroobrazowania strukturalnego (tomografii komputerowej, konwencjonalnego rezonansu magnetycznego) dla chorych z nagłą zmianą stanu psychicznego współistniejącą z 1 z 3 kryteriów związanych ze zwiększonym ryzykiem zmian organicznych w ośrodkowym układzie nerwowym:

- 1) wiek > 50 lat;
- 2) nieprawidłowości w badaniu neurologicznym;
- 3) poważny uraz głowy w przeszłości.

Zawsze należy rozważyć wykonanie neuroobrazowania strukturalnego w przypadku podejrzenia depresji u pacjentów w podeszłym wieku i i zaburzeniami nastroju opornymi na psychofarmakoterapię [49].

Kwestionariusze użyteczne do badań przesiewowych pod kątem zaburzeń depresyjnych

W celu przeprowadzenia szybkiego i obiektywnego wywiadu medycznego na temat objawów depresji, niedoświadczony lekarz może wykorzystać dostępne kwestionariusze do pomiaru ciężkości objawów zaburzeń psychicznych. *MINI International Neuropsychiatric Questionnaire* to złoty standard, ale użycie tego narzędzia jest czasochłonne i wymaga pewnego doświadczenia badacza. Jednym z bardziej przystępnych narzędzi dedykowanych dla lekarzy rodzinnych w celu diagnozy zaburzeń psychicznych jest PRIME–MD. Uproszczoną wersją jest PHQ-9, który zawiera pytania na temat symptomów depresji. Jest to ankieta dostępna również w języku polskim, która może zostać wypełniona przez większość pacjentów w ciągu kilku minut, co czyni go użytecznym do badania depresji w praktyce lekarza pierwszego kontaktu. Alternatywnym narzędziem dla lekarzy rodzinnych jest Skala Depresji Becka, przy czym jest nieco bardziej skomplikowana i czasochłonna niż PHQ-9 [49].

Przebieg naturalny

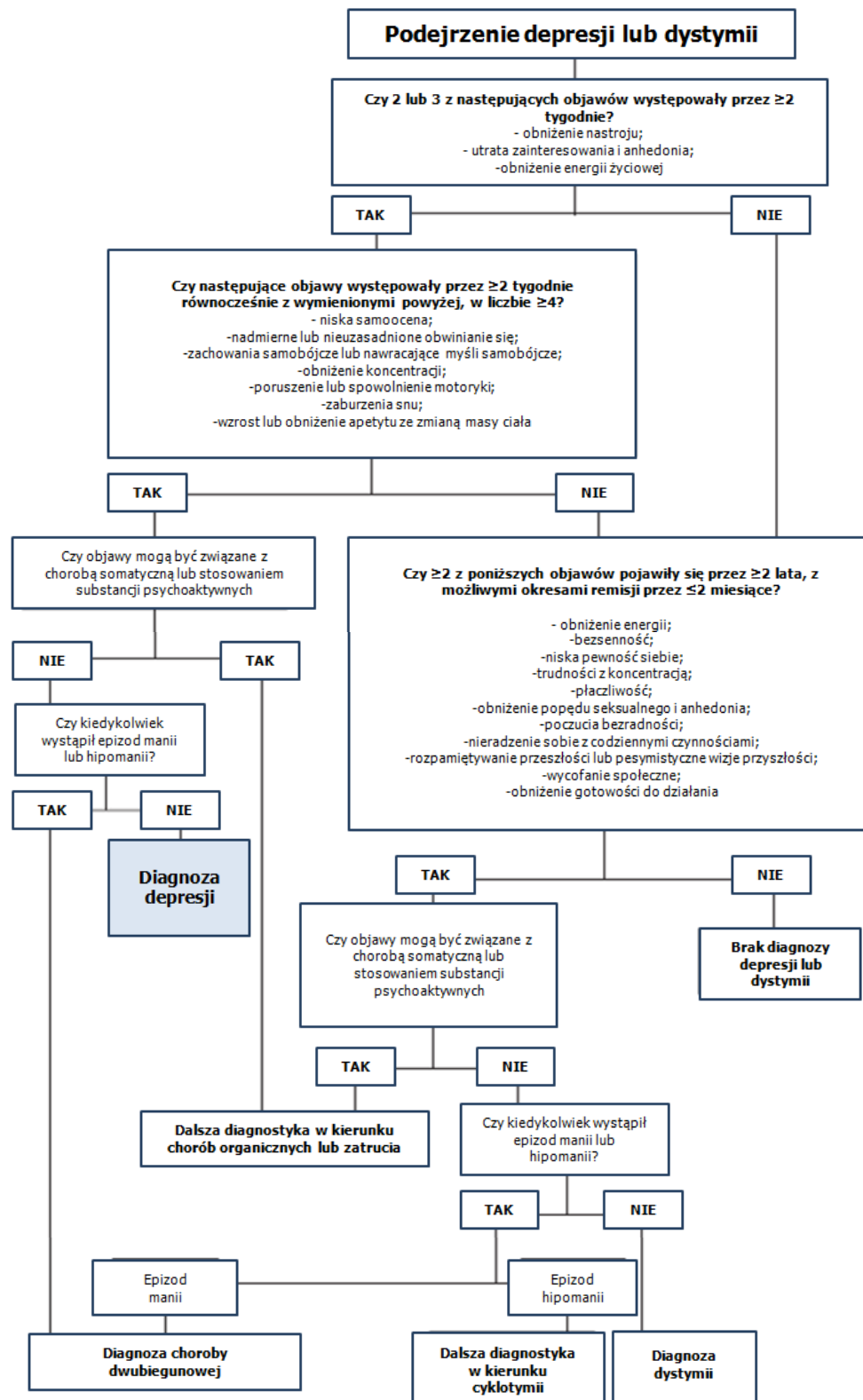
W naturalnym przebiegu nieleczone epizody depresyjne trwają przeciętnie ponad 6 miesięcy, a depresja cechuje się znaczną nawrotowością. Wyniki badań przeprowadzonych na dużych grupach pacjentów wskazują, że w ciągu 6 miesięcy ryzyko nawrotu wynosi 19-30%, w ciągu roku 37-41%, a po dwóch latach od momentu osiągnięcia remisji 25-59%. Ryzyko nawrotu po 5 i 15 latach wynosi kolejno 74% i 85%. Ryzyko wystąpienia kolejnego epizodu depresji zwiększa się wraz z liczbą przebytych wcześniej faz depresyjnych. U nawet 10-15% chorych depresja ma charakter przewlekły z objawami utrzymującymi się przez lata. Niekiedy na tle przewlekłej depresji lub dystymii pojawiają się okresowe zaostrzenia objawów, określane mianem podwójnej depresji [55].

Wiek może zmieniać podstawowe parametry objawów depresji: wśród osób młodszych dominują depresje krótkotrwałe (kilkudniowe, kilkutygodniowe) i często poprzedzone zaburzeniami lękowymi, natomiast u osób starszych – długotrwałe (wielomiesięczne, wieloletnie) depresje o nawracającym charakterze, z mniejszym udziałem zaburzeń lękowych [22].

Rozpoznanie różnicowe

W rozpoznaniu różnicowym zaburzeń depresyjnych należy wziąć pod uwagę: zaburzenia afektywne dwubiegunowe; dystymię; cyklotymię; inne schorzenia organiczne.

Obecność objawów manii lub hipomanii jest czynnikiem różnicującym zaburzenia jednobiegunowe od dwubiegunowych [49]. Algorytm diagnostyczny zaburzeń depresyjnych i kryteria wyróżniające od innych zaburzeń psychicznych przedstawiono na Rysunek 1.



Rysunek 1. Schemat przedstawiający diagnostykę pacjentów z zaburzeniami nastroju i podejrzeniem depresji lub dystymii, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2017 roku [49].

2.4. ROKOWANIE W ZABURZENIACH DEPRESYJNYCH

Skuteczność leczenia zaburzeń depresyjnych jest uzależniona od czynników związanych z pacjentem jak i samą chorobą. Do istotnych elementów wpływających na odpowiedź na leczenie należą między innymi:

- przeszłość pacjenta – u chorych którzy doświadczyli traumy w wieku dziecięcym psychoterapia może być skuteczniejsza od farmakoterapii;
- wybór metody leczenia – w przypadku psychoterapii najczęściej stosowana jest terapia kognitywno-behawioralna (CBT) i terapia interpersonalna; w przypadku CBT szacuje się, że zaledwie 40-50% pacjentów zostanie wyleczonych po pojedynczym kursie; w przypadku interwencji farmakologicznych ogólną skuteczność szacuje się na 30-40% po 8-12 tygodniach leczenia;
- stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarza;
- występowanie chorób współistniejących [6].

Uzyskanie niepełnej remisji choroby może prowadzić do:

- trzykrotnego wzrostu ryzyka wczesnego nawrotu;
- skrócenia czasu, po którym nastąpi kolejny epizod depresji;
- zwiększania liczby i częstości nawrotów;
- wzrostu ryzyka chronicznego przebiegu choroby;
- wzrostu ryzyka wystąpienia epizodów o większym nasileniu;
- zmniejszenia szansy na uzyskanie całkowitej remisji choroby;
- zwiększenia ryzyka nadużywania substancji psychoaktywnych;
- częstszego występowania myśli i zachowań samobójczych [7].

Jednym z największych niebezpieczeństw, jakie niesie ze sobą depresja, jest ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjenta. Ogólnie szacuje się, że około 50% chorych na depresję ma myśli samobójcze, 30% podejmuje próby samobójcze, a ostatecznie 15% popełnia samobójstwo [8]. Do najistotniejszych czynników ryzyka popełnienia samobójstwa w przypadku depresji zalicza się: depresję o dużym nasileniu, poczucie winy, beznadziejności, niską samoocenę, anhedonię, przewlekły lęk i niepokój, bezsenność, ujawnianie myśli lub zamiarów samobójczych, przewlekłą subdepresję [7]. Wyniki przeglądu systematycznego uwzględniającego badania obserwacyjne obejmujące ponad 200 000 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej depresją wykazały, że stosowanie preparatów z grupy SSRI zmniejszyło ryzyko popełnienia samobójstwa o ponad 40% wśród dorosłych i ponad 50% wśród osób starszych [60].

Biorąc pod uwagę niekorzystne rokowanie oraz wysokie ryzyko popełnienia samobójstwa wśród chorych na depresję, niezwykle istotne jest zapewnienie pacjentom dostępu do skutecznych metod leczenia.

2.5. EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH, JAKOŚĆ ŻYCIA I OBCIĄŻENIE CHOROBA

2.5.1. EPIDEMIOLOGIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH NA ŚWIECIE I W POLSCE

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), depresja znajduje się w czołówce najczęściej występujących chorób na świecie. Szacuje się, że do 2020 roku będzie na drugim miejscu wśród najczęstszych chorób, a do 2030 roku – na pierwszym [26]. Według WHO, na świecie w 2015 roku depresja dotknęła 4,4% społeczeństwa, a liczba żyjących chorych wynosiła 322 mln. Depresja blisko dwukrotnie częściej dotyka kobiety niż mężczyzn, choć przyczyny tego zjawiska wciąż pozostają nieznane. Wskaźniki rozpowszechnienia depresji różnią się w zależności od wieku, osiągając szczyt w wieku podeszłym wieku (powyżej 7,5% wśród kobiet w wieku 55-74 lata, a powyżej 5,5% wśród mężczyzn). Depresja występuje również u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat, ale na niższym poziomie niż w starszych grupach wiekowych [25], [26].

Liczbę chorych na depresję w 2015 roku w zależności od regionu świata, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Liczba przypadków depresji w zależności od regionu geograficznego, na podstawie danych WHO [25].

Region	Liczba przypadków (%)
Cały świat	322 mln (100%)
Afryka	29,19 mln (9%)
Wschodni region Morza Śródziemnego	52,98 mln (16%)
Europa	40,27 mln (12%)
Ameryki	48,16 mln (15%)
Południowo-wschodnia Azja	85,67 mln (27%)
Region zachodniego Pacyfiku	66,21 mln (21%)

Analiza 90 badań dotyczących epidemiologii zaburzeń depresyjnych w różnych krajach w latach 1994-2014, uwzględniających łącznie 1 112 573 dorosłych wykazała:

- zagregowaną chorobowość punktową (czyli chorobowość w określonym momencie, np. danym dniu) wynoszącą 12,9%;
- zagregowaną chorobowość roczną wynoszącą 7,2%;
- zagregowaną chorobowość życiową (czyli chorobowość w ciągu całego życia) wynoszącą 10,8%.

Wśród kontynentów najwyższą chorobowość depresji odnotowano w Ameryce Południowej (20,6%), a następnie kolejno w: Azji (16,7%), Ameryce Północnej (13,4%), Europie (11,9%), Afryce (11,5%),

natomiast najniższą w Australii (7,3%). Biorąc pod uwagę miejsce zamieszkania, wyższą chorobowość, szacowaną na 17,7%, wykazano na obszarach miejskich w porównaniu z 13% na obszarach wiejskich [33]. Wyniki ankiety dotyczącej zdrowia psychicznego, przeprowadzonej w 18 krajach przez WHO, wskazują na wyższą chorobowość życiową dużych epizodów depresji w państwach o wysokim przychodzie (14,6%) niż w krajach o niskim przychodzie (11,1%), natomiast chorobowość roczna była nieznacznie wyższa w krajach o niskim przychodzie, w porównaniu z państwami wysoko rozwiniętymi (5,9% vs 5,5%) [31].

Tabela 4. Chorobowość dużych epizodów depresyjnych (definiowanych na podstawie kryteriów DMS-IV/Composite International Diagnostic Interview) w 18 krajach, biorących udział w ankiecie przeprowadzonej przez WHO [31].

Kraj	% (SE) ankietyowanych z zaburzeniem nastroju ^a	Chorobowość życiowa dużych zaburzeń depresyjnych ^b % (SE)	Chorobowość roczna dużych zaburzeń depresyjnych ^c % (SE)
Państwa o wysokim przychodzie			
Belgia	49,4% (2,5)	14,1% (1,0)	5,0% (0,5)
Francja	65,0% (1,7)	21,0% (1,1)	5,9% (0,6)
Niemcy	43,1% (1,4)	9,9% (0,6)	3,0% (0,3)
Izrael	45,1% (0,8)	10,2% (0,5)	6,1% (0,4)
Włochy	44,9% (1,7)	9,9% (0,5)	3,0% (0,2)
Japonia	29,9% (0,8)	6,6% (0,5)	2,2% (0,4)
Holandia	53,2% (1,6)	17,9% (1,0)	4,9% (0,5)
Nowa Zelandia	61,9% (0,6)	17,8% (0,4)	6,6% (0,3)
Hiszpania	37,7% (1,0)	10,6% (0,5)	4,0% (0,3)
USA	62,0% (0,9)	19,2% (0,5)	8,3% (0,3)
Łącznie	52,3% (0,4)	14,6% (0,2)	5,5% (0,1)
Państwa o niskim przychodzie			
Brazylia (San Paulo)	66,0% (1,0)	18,4% (0,8)	10,4% (0,6)
Kolumbia	58,6% (1,1)	13,3% (0,6)	6,2% (0,4)
Indie (Pondicherry)	25,0% (0,9)	9,0% (0,5)	4,5% (0,4)
Liban	57,7% (1,8)	10,9% (0,9)	5,5% (0,7)
Meksyk	40,6% (1,1)	8,0% (0,5)	4,0% (0,3)
Chiny (Shenzhen)	54,6% (0,9)	6,5% (0,4)	3,8% (0,3)
Afryka Południowa	56,1% (1,3)	9,8% (0,7)	4,9% (0,4)
Ukraina	82,4% (1,1)	14,4% (0,7)	8,4% (0,6)
Łącznie	54,1% (0,4)	11,1% (0,2)	5,9% (0,2)

a) Odsetek respondentów, którzy twierdzili, że w ciągu ostatnich kilku dni byli smutni, przygnębieni lub stracili zainteresowanie zwykłymi zajęciami; b) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria dużego zaburzenia depresyjnego w dowolnym momencie życia; c) Odsetek pacjentów, którzy spełnili kryteria dużego zaburzenia depresyjnego w czasie ostatniego roku.

Według szacunków WHO, w Polsce żyje nawet do 1,5 mln osób z depresją [30]. Przeprowadzone w 2012 r. w kraju badanie „Epidemiologia zaburzeń psychiatrycznych i dostępność psychiatrycznej opieki zdrowotnej EZOP – Polska”, potwierdziło istnienie problemu depresji w społeczeństwie polskim. Na jego podstawie stwierdzono, że u 3% mieszkańców Rzeczypospolitej Polskiej w wieku produkcyjnym, wystąpił w ciągu dotychczasowego życia przynajmniej jeden epizod depresyjny o dowolnym nasileniu, co przekłada się na liczbę 766 tys. [3]. Rozpowszechnienie dużej depresji na tle innych chorób psychicznych w Polsce przedstawiono w poniższej tabeli [32].

Tabela 5. Rozpowszechnienie (%) wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków, na podstawie badania EZOP [32].

Diagnoza na podstawie DSM-IV	Mężczyźni N* = 4883 N** = 1802	Kobiety N* = 5198 N** = 2198	Ogółem N* = 10081 N** = 4000
Nadużywanie alkoholu	18,6 [95% CI: 16,7; 20,6]	3,3 [95% CI: 2,7; 4,1]	10,9 [95% CI: 9,9; 12,0]
Uzależnienie od alkoholu	4,1 [95% CI: 3,3; 5,1]	0,4 [95% CI: 0,2; 0,7]	2,2 [95% CI: 1,8; 2,7]
Uzależnienie od substancji psychoaktywnych	0,2 [95% CI: 0,1; 0,6]	0,2 [95% CI: 0,1; 0,4]	0,2 [95% CI: 0,1; 0,4]
Duża depresja	1,9 [95% CI: 1,6; 2,4]	4,0 [95% CI: 3,5; 4,6]	3,0 [95% CI: 2,7; 3,3]
Mała depresja	0,4 [95% CI: 0,2; 0,6]	0,4 [95% CI: 0,3; 0,7]	0,4 [95% CI: 0,3; 0,5]
Dystymia	0,4 [95% CI: 0,2; 0,9]	0,9 [95% CI: 0,6; 1,2]	0,6 [95% CI: 0,5; 0,9]
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I	0,1 [95% CI: 0,0; 0,2]	0,1 [95% CI: 0,0; 0,2]	0,1 [95% CI: 0,1; 0,2]
Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu II	0,1 [95% CI: 0,0; 0,2]	0,1 [95% CI: 0,1; 0,3]	0,1 [95% CI: 0,1; 0,2]
Napady paniki	3,9 [95% CI: 3,4; 4,5]	8,5 [95% CI: 7,8; 9,3]	6,2 [95% CI: 5,8; 6,7]
Fobia społeczna	1,2 [95% CI: 1,0; 1,6]	1,6 [95% CI: 1,3; 2,0]	1,4 [95% CI: 1,2; 1,7]
Zaburzenia lękowe uogólnione	0,6 [95% CI: 0,4; 0,9]	1,5 [95% CI: 1,2; 1,9]	1,1 [95% CI: 0,9; 1,3]

*Liczba nieważona (P1) - wszyscy respondenci, którzy wzięli udział w części pierwszej badania zawierającej ocenę występowania głównych objawów psychopatologicznych większości jednostek diagnostycznych oraz objawów somatycznych;
**liczba nieważona (P2) - respondenci, u których potwierdzono występowanie kiedykolwiek w życiu objawów zaburzenia psychicznego, oraz odpowiedni odsetek pozostałych respondentów, którzy wzięli udział w części drugiej.

Wskaźniki depresji rosną wraz z wiekiem (5% osób powyżej 50 r.ż.). W ostatnich kilkunastu latach dane z psychiatrycznych jednostek opieki zdrowotnej wskazywały na istotny wzrost zgłaszalności zaburzeń psychicznych. Stwierdzono 100% wzrost w leczeniu ambulatoryjnym i 50% w leczeniu stacjonarnym [3]. Należy przy tym zaznaczyć, że przedstawione dane mogą być niedoszacowane, ponieważ choroba u wielu osób nie jest rozpoznana. Nie wszyscy chorzy na depresję przyznają się do swojego problemu ze względu na napiętnowanie społeczne oraz nie zgłaszają się do lekarza z różnych powodów, m.in. niejednoznacznego obrazu zaburzeń, względnie łagodnego nasilenia objawów, trudnego dostępu do fachowej służby zdrowia i pomocy psychologicznej.

Tabela 6. Dane dotyczące występowania dużej depresji w wybranych populacjach na podstawie badania EZOP Polska [3].

Subpopulacja	Najważniejsze dane
Występowanie depresji w Polsce u osób w wieku 18-64 lat	3% (766 tys. osób doświadczyło min. 1 epizodu depresyjnego)
Rozpowszechnienie depresji wśród kobiet względem wieku	18-29 lat – 2,5% >50 roku życia >5%
Rozpowszechnienie depresji wśród mężczyzn względem wieku	Szczyt zachorowań przypada na wiek 30-39 lat
Rozpowszechnienie depresji wśród dzieci względem wieku	2-3 rok życia - 1% 6-12 rok życia – 2%
Rozpowszechnienie depresji wśród kobiet względem miejsca zamieszkania	Miasto – 3,6% Wieś – 2,6%
Rozpowszechnienie depresji wśród mężczyzn względem miejsca zamieszkania	Miasto – 3,5% Wieś - 1,3%

W badaniu przeprowadzonym w 2007 roku z udziałem 7289 pacjentów leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej, 40% pacjentów (2985) miało 12 lub więcej punktów w skali BDI i zostało skierowanych na ocenę psychiatryczną. Tylko połowa z nich przysłała na konsultację psychiatryczną. Depresję rozpoznano u 906 pacjentów, a szacowana częstość występowania zaburzeń depresyjnych w całej próbie wynosiła 23,3%. Pacjenci, u których zaburzenia depresyjne zostały potwierdzone przez psychiatrę istotnie częściej chorowali na nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca, anemię, udar i niedoczynność tarczycy [28].

Nie odnaleziono żadnych informacji dotyczących rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku w Polsce. Nie są dostępne opublikowane informacje dotyczące struktury leczenia pacjentów z dużymi epizodami depresji wg ICD-10.

Dokładna liczebność populacji docelowej, kwalifikującej się do leczenia duloksetyną zostanie przedstawiona w analizie BIA opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa.

2.5.2. JAKOŚĆ ŻYCIA

Przebieg depresji, niejednokrotnie wieloletni, z okresami remisji i zaostrzeń, wpływa niekorzystnie na stan zdrowia chorego, jakość jego życia oraz zdolność funkcjonowania w każdym obszarze życia, zarówno społecznym jak i zawodowym [35], [36]. Wyniki badania ankietowego dotyczącego odczuwania przez chorych symptomów depresji oraz lęku, przeprowadzonego wśród 919 pacjentów zrekrutowanych w placówkach podstawowej opieki zdrowotnej wykazały, że wraz z nasileniem lęku lub objawów depresji obniża się jakość życia. Pacjenci z objawami lękowymi lub depresyjnymi o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, w większym stopniu doświadczali upośledzenia w większości dziedzin życia, niż pacjenci z ostrym zawałem mięśnia sercowego, zastoinową niewydolnością serca lub cukrzycą [36].

Odpowiednio dobrana terapia antydepresyjna może poprawić jakość życia pacjentów, co potwierdzają dane z badania STAR*D, przeprowadzonego w grupie 2 280 pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, poddanych leczeniu przez okres 12 miesięcy. Przed rozpoczęciem leczenia nie więcej niż 3% pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi raportowało jakość życia zbliżoną do przeciętnej dla zdrowych osób. Po leczeniu odnotowano istotną statystycznie poprawę w tym zakresie, przy czym odsetek pacjentów osiągających standardową jakość życia nie przekraczał 30%, a > 50% pacjentów raportowało niewielkie obniżenie jakości życia. Chociaż pacjenci z remisją doświadczyli większej poprawy jakości życia w porównaniu do osób z niezadowolającą odpowiedzią na terapię, 32% -60% chorych nadal odczuwało obniżoną jakość życia [37].

2.5.3. OBCIĄŻENIE SPOŁECZNE I EKONOMICZNE CHOROBA

Zaburzenia depresyjne, ze względu na wysoką częstość występowania jak i wielowymiarowe konsekwencje, stanowią ogromne obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne. WHO uznało depresję za wiodącą przyczynę niepełnosprawności na świecie (stanowiącą 7,5% wszystkich lat życia z niepełnosprawnością w 2015 roku) oraz główną przyczynę 800 000 samobójstw rocznie [25].

Destrukcyjny wpływ depresji na funkcjonowanie człowieka zaburza jego relacje interpersonalne w społeczeństwie, a skutki odczuwane są przez rodzinę chorego, współpracowników, otoczenie czy grupę rówieśniczą. Izolacja społeczna, samotność oraz obniżenie aktywności zawodowej to zachowania, jakie może ujawniać bądź ujawnia osoba w stanie depresji. Co ciekawe, ludzie cierpiący na depresję mogą przejawiać pewne nieprzystosowawcze zachowania i cechy osobowości, które wpływają na ich interpersonalne związki, nawet kiedy nie przechodzą epizodu choroby. Z powodu apatii i obniżonej motywacji, osoby cierpiące na depresję często wycofują się z aktywności społecznej i ograniczają swoje typowe zachowania. Doświadczając ciężkiej depresji, chory może nawet przez długi okres czasu pozostawać w łóżku i wymagać wsparcia innych osób. Niejednokrotnie chory unika interakcji społecznych, głównie z powodu utraty motywacji i zainteresowania światem, ale także z powodu przeświadczenia, iż przebywanie z nim może być przykre dla innych [27]. Najtragiczniejszym skutkiem depresji jest samobójstwo, które jest wydarzeniem odciskającym ogromne piętno psychologiczne i społeczne zarówno na rodzinie chorego jak i społeczeństwie. Na ogół jedno samobójstwo jest ciosem dla co najmniej sześciu innych osób, natomiast jeśli wydarzy się w szkole czy miejscu pracy, oddziałuje na setki ludzi [29].

Z punktu widzenia ekonomicznego, depresja wiąże się ze znacznym obciążeniem finansowym społeczeństwa. W Europie średnio 12% całkowitych nakładów na służbę zdrowia przeznaczonych jest na zdrowie psychiczne. W publikacji „*Cost of depression in Europe*” całkowity roczny koszt wydatków związanych z depresją w Europie oszacowano na 118 miliardów euro w 2004 roku, co odpowiada 1% produktu krajowego brutto z czego koszty bezpośrednie stanowiły 42 mld euro (opieka ambulatoryjna 22 mld, hospitalizacja 10 mld, leki 9 mld), a pośrednie – 76 mld euro [30]. Koszty samobójstwa oszacowane za pomocą wskaźnika liczby lat życia o obniżonej sprawności (ang. *disability-adjusted life years*; DALY) wskazały, że na samobójstwa przypadało 1,8% ogólnego kosztu chorób na całym świecie, w granicach od 2,3% w krajach wysokorozwiniętych do 1,7% w krajach o niskich dochodach. Równa się to kosztom wynikającym z konfliktów zbrojnych i zabójstw, natomiast około dwukrotnie przewyższa koszty ponoszone z tytułu cukrzycy, oraz dorównuje kosztom zamartwicy i urazów okołoporodowych [29].

Również w Polsce zaburzenia depresyjne stanowią poważne obciążenie ekonomiczne i gospodarcze - depresja plasuje się w pierwszej dziesiątce przyczyn najwyższych wydatków na świadczenia związane

z niezdolnością do pracy. Raport Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego opublikowany w 2014 roku, wskazuje na bardzo wysokie koszty hospitalizacji oraz opieki specjalistycznej pacjentów ze zdiagnozowaną depresją, oszacowane w 2013 roku na 167 milionów złotych. Koszty pośrednie ponoszone przez polskie społeczeństwo z tytułu depresji wahają się w granicach 1,0-2,6 mld zł rocznie, w tym koszty opieki ambulatoryjnej 732 586 zł, hospitalizacje – 108 674,63 zł, świadczenia psychiatryczne – 114 824 490 zł [30], [34]. Zestawienie najważniejszych danych oraz kosztów leczenia depresji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Najważniejsze dane dotyczące udzielanych świadczeń oraz koszty leczenia depresji w Polsce, na podstawie danych z Raportu opublikowanego w 2014 roku przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [34].

Świadczenie	Liczba udzielonych świadczeń lub kwota poniesiona na dane świadczenie
Liczba porad dla pacjentów z rozpoznaniem depresji jako zasadniczej w ramach POZ w 2013 roku	497,85 tys. porad
Liczba świadczeń w poradniach specjalistycznych (innych niż psychiatryczne), realizujących świadczenia w ramach AOS dla pacjentów z rozpoznaniem depresji jako choroby zasadniczej w 2013 roku	17,30 tys. świadczeń o wartości 732,58 tys. zł
Liczba świadczeń zrealizowanych w ramach opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień w warunkach stacjonarnych w 2013 roku	816,46 tys. świadczenia o wartości 114, 824 mln zł
Umowy w zakresie świadczeń psychiatrycznych ambulatoryjnych dla dorosłych, zawarte przez NFZ z świadczeniobiorcami w 2014 roku	977 umów o wartości 249,74 mln zł
Umowy na świadczenie dzienne psychiatryczne dla dorosłych, zawarte przez NFZ z świadczeniobiorcami w 2014 roku	136 umów o wartości 65,46 mln zł
Umowy w zakresie świadczeń psychiatrycznych dla dorosłych (opieka stacjonarna), zawarte przez NFZ z świadczeniobiorcami w 2014 roku	134 umowy o wartości 746,7 mln zł
Dane z rejestru zaświadczeń lekarskich KSI ZUS wydanych w 2013 roku	<ul style="list-style-type: none"> - 197,6 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu epizodu depresyjnego, na łączną liczbę 3 760,0 tys. dni absencji chorobowej. - 92,2 tys. zaświadczeń lekarskich o czasowej niezdolności do pracy z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających, na łączną liczbę 1 628,3 tys. dni absencji chorobowej. - liczba osób ubezpieczonych, którym choć raz w ciągu roku wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu epizodu depresyjnego – 62,4 tys; przeciętny czas trwania absencji chorobowej z tego powodu: 60,26 dnia. - liczba osób ubezpieczonych, którym wystawiono zaświadczenie lekarskie z tytułu zaburzeń depresyjnych nawracających – 31,5 tys; przeciętny czas trwania absencji chorobowej z tego powodu: 51,71 dnia.
Orzeczenia wydane przez lekarzy orzeczników ZUS z tytułu niezdolności do pracy dla celów rentowych w 2013 roku	399 orzeczeń z powodu epizodu depresyjnego; 517 orzeczeń z powodu zaburzeń depresyjnych nawracających.
Wydatki ponoszone ze środków FUS, budżetu państwa oraz ze środków własnych pracodawców na świadczenia związane z niezdolnością do pracy w obszarze	W strukturze wydatków ogółem na świadczenia z tytułu niezdolności do pracy, choroby związane z zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami zachowania (F00-F99) generowały 16,7% ogółu wydatków. W wydatkach na świadczenia z tytułu

Świadczenie	Liczba udzielonych świadczeń lub kwota poniesiona na dane świadczenie
realizowanym przez ZUS w 2012 roku	zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania, wydatki związane z epizodem depresyjnym (F32) stanowiły 6,3%, związane z zaburzeniami depresyjnymi nawracającymi (F33) – 8,7%. W przypadku epizodu depresyjnego (F32) najwyższy udział wydatków wynoszący 79,6%, tj. 254 752,9 tys. zł odnotowano w odniesieniu do absencji chorobowej. Udział wydatków na renty z tytułu niezdolności do pracy wyniósł 11,7%. Wydatki na świadczenia rehabilitacyjne stanowiły 7,8%.
Renty z tytułu niezdolności do pracy	W 2012 r. renty z tytułu niezdolności do pracy spowodowanej epizodem depresyjnym pobierało 3,6 tys. osób na łączną kwotę 37 464,5 tys. zł. Ponad 56,0% to wydatki na renty kobiet. W przypadku zaburzeń depresyjnych nawracających, renty z tytułu niezdolności do pracy pobierało 31,7 tys. osób na łączną kwotę 332 495,4 tys. zł. Udział wydatków na renty kobiet wyniósł 64,6%.
Liczba lat związanych z brakiem aktywności zawodowej utracona przez osoby z depresją w 2013 roku	24 385,7 roku

AOS – Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna; FUS – Fundusz Ubezpieczeń Społecznych; KSI-ZUS – Kompleksowy System Informatyczny Zakładu Ubezpieczeń Społecznych; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; POZ – Podstawowa Opieka Zdrowotna; ZUS – Zakład Ubezpieczeń Społecznych.

2.6. METODY LECZENIA ZABURZEŃ DEPRESYJNYCH

Celem leczenia depresji jest uzyskanie jak najszybszej i pełnej odpowiedzi terapeutycznej oraz remisji objawowej, a ponadto:

- usunięcie objawów depresji; szczególnie ważne w depresji z urojeniami lub nasilonym lękiem,
- zapobieganie wczesnemu nawrotowi objawów,
- powrót chorego do funkcjonowania psychospołecznego [52], [53].

Do metod leczenia depresji zalicza się:

- interwencje farmakologiczne (antydepresanty);
- interwencje psychologiczne – psychoterapię, terapię behawioralną, interpersonalną, terapię małżeństw lub par;
- interwencje fizyczne – elektrowstrząsy, terapię światłem, ćwiczenia fizyczne, przezczaszkową stymulację magnetyczną, stymulację nerwu błędnego, deprivację snu [11], [58].

Ogólnie leczenie depresji składa się z trzech nachodzących na siebie faz: I – ostrej fazy leczenia, w trakcie której łagodzą się objawy choroby; II – fazy kontynuacji leczenia, w czasie której przeciwdziałano się nawrotowi w obrębie aktualnego epizodu depresji; III – fazy podtrzymującej, której celem jest zapobieganie wystąpienia nowego epizodu choroby [11].

Leczenie depresji przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej może być bezpiecznie i skutecznie prowadzone przy przestrzeganiu następujących zasad ostrożności:

- brak wątpliwości co do rozpoznania depresji;
- objawy są łagodne lub umiarkowane;

- łagodne objawy mogą być leczone w grupach samopomocy i/lub ćwiczeniami i/lub kognitywną terapią behawioralną;
- w przeszłości u pacjenta występowała dobra odpowiedź na antydepresanty;
- nie ma wyraźnego ryzyka samobójstwa lub samookaleczenia.

Jeśli powyższe kryteria są spełnione, leczenie depresji może zostać rozpoczęte przez lekarza pierwszego kontaktu. W przypadku poważnego zagrożenia dla zdrowia lub życia, pacjent powinien być skierowany do szpitala psychiatrycznego, w którym psychiatra oceni jego stan. W przypadku, gdy chory odmawia leczenia lub stanowi zagrożenie dla siebie i innych, psychiatra może przedsięwziąć kroki pozwalające na hospitalizację wbrew woli pacjenta [49].

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego łagodnych do umiarkowanych epizodów, należy rozważyć razem z pacjentem możliwość terapii nefarmakologicznych, przede wszystkim psychoterapii, zwłaszcza kognitywno-behawioralnej. Ten rodzaj psychoterapii opiera się na stopniowej zmianie wzorców myślenia i zachowania. Jest to terapia krótkoterminowa, której celem jest rozwiązanie aktualnych problemów i analiza obecnych objawów. Terapia kognitywno-behawioralna może być stosowana w połączeniu z farmakoterapią [49].

W przypadku rozważenia farmakoterapii zaburzeń depresyjnych, wybór leku należy omówić z pacjentem. Ważne jest, aby przedstawić plan leczenia, określić jego ramy czasowe i objaśnić ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, możliwych do wystąpienia po rozpoczęciu leczenia. Powinno się również uświadomić pacjentowi możliwość wystąpienia objawów odstawienia i ich rodzaju, w sytuacji gdy leczenie będzie musiało być szybko przerwane. Właściwa komunikacja pomiędzy lekarzem a pacjentem, zwłaszcza w początkowym etapie leczenia, znacznie zwiększa szansę na stosowanie się chorego do zaleceń, uzyskanie remisji oraz pozwala we właściwy sposób monitorować wystąpienie opóźnionych zdarzeń niepożądanych, takich jak hiponatremia lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego [49].

Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu łagodnej depresji jest kontrowersyjne – w przypadku, gdy pacjent jest chętny do współpracy, zalecane są łatwo dostępne interwencje psychoterapeutyczne. Wybór zastosowanego leczenia zależy również od podtypu epizodu depresyjnego i cech charakterystycznych pacjenta, na przykład wieku lub współwystępowania innych chorób. Jeśli pacjent wykazuje niechęć do leków, sezonową lub łagodną depresję można leczyć terapią światłem - metodą, która może być również używana w warunkach domowych przy zastosowaniu odpowiedniego urządzenia [49].

Farmakoterapia

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) są lekami pierwszego wyboru [49], [55] w leczeniu farmakologicznym depresji, chociaż należy wziąć pod uwagę spektrum objawów depresji i skutki działania poszczególnych leków przeciwdepresyjnych takie jak aktywacja, nadmierne wyciszenie, działanie anksjolityczne i hipnotyczne, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, itp. [49]. Ponadto, przy przepisywaniu leków przeciwdepresyjnych istotne znaczenie mają kwestie bezpieczeństwa (Tabela 9), szczególnie w okresie dojrzewania, u pacjentów w podeszłym wieku, kobiet w ciąży i okresie karmienia piersią oraz w kontekście depresji z towarzyszącą chorobą medyczną. W przypadku chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia samobójstwa lub samookaleczenia, istotną kwestią przy doborze odpowiedniego leku przeciwdepresyjnego są objawy przedawkowania [63].

Leczenie antydepresantami należy rozpoczynać od najniższej potencjalnie skutecznej klinicznie dawki (Tabela 8). W początkowej fazie leczenia, do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych należy niepokój i pobudzenie psychoruchowe, a także większe ryzyko pojawienia się lub nasilenia myśli samobójczych (szczególnie w przypadku osób poniżej 30 lat). Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych można zmniejszyć stosując przez kilka dni dawki podprogowe i zwiększając częstotliwość wizyt kontrolnych. **Po uzyskaniu poprawy, odpowiednia, długoterminowa terapia podtrzymująca powinna być prowadzona przez co najmniej 6 miesięcy po pierwszym epizodzie i 2 lata po drugim epizodzie [49].**

Wśród leków przeciwdepresyjnych, ze względu na mechanizm działania i strukturę chemiczną wyróżnia się następujące grupy:

a) inhibitory wychwyty zwrotnego neuroprzekaźników (np. serotoniny, noradrenaliny, dopaminy):

- selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. *selective serotonin reuptake inhibitors*; SSRI): sertralina, paroksetyna, fluoksetyna, citalopram, escitalopram i fluwoksamina – ich mechanizm działania polega na hamowaniu funkcji transportera serotoniny, który należy do rodziny białek transportowych, zależnych od Na^+/Cl^- . Transporter serotoniny uczestniczy w głównym mechanizmie unieczynnienia serotoniny, polegającym na jej wychwycie zwrotnym ze szczeliny synaptycznej do zakończenia neuronu, z którego została uwolniona;
- inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; SNRI): duloksetyna, wenlafaksyna i milnacipran – ich mechanizm działania polega na hamowaniu reabsorpcji przez neurony dwóch neuroprzekaźników, serotoniny i noradrenaliny, w efekcie czego zwiększa się ich stężenie w szczeliny synaptycznej pomiędzy neuronami, co skutkuje wzrostem neuroprzekaźnictwa z jednej komórki nerwowej do drugiej;
- czterocykliczne (czteropierścieniowe) leki przeciwdepresyjne (ang. *tetracyclic antidepressants*; CLPD) - inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny: maprotylina;

- trójpierścieniowe (trójcykliczne) leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*; TCA) – nieselektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny: opipramol, klomipramina, doksepina, amitryptylina, dezypramina, dibenzepina, imipramina,
 - selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny (ang. *selective noradrenaline reuptake inhibitors*; NARI): reboksetyna;
 - inhibitory wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. *norepinephrine dopamine reuptake inhibitors*, NDRI): bupropion i amineptyna;
- b) leki o receptorowym mechanizmie działania:
- blokujące receptory adrenergiczne i serotonergiczne (ang. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressant*; NaSSA) – mianseryna, mirtazapina;
 - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, blokujące receptor serotoninowy 5HT₂ (ang. *serotonin antagonist reuptake inhibitors*; SARI): trazodon, nefazodon;
- c) inhibitory monoaminooksydazy (ang. *monoamine oxidase inhibitors*; IMAO): odwracalne – moklobemid; nieodwracalne - fenelzyna, pyrlindol i tranylcypromina;
- d) leki o innym mechanizmie działania:
- zwiększające wychwyt zwrotny serotoniny: tianeptyna;
 - agoniści receptorów melatonegicznych – agomelatyna;
 - inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i modulator receptorów serotoninowych: wortioksetyna.
- [6], [63], [64], [63].

Przerwanie leczenia natychmiast po ustąpieniu objawów powoduje nawrót choroby nawet u 50% pacjentów. Przed zakończeniem leczenia antydepresantem, dawka powinna być zmniejszana stopniowo (z wyjątkiem fluoksetyny), w celu zmniejszenia nasilenia objawów odstawienia, często interpretowanych przez pacjentów jako nawrót. Do często zgłaszanych objawów odstawiennych należą:

- objawy grypopodobne,
- zawroty głowy, nasilające się podczas ruchu,
- bezsenność, drażliwość,
- zaburzenia uwagi,
- problemy z pamięcią.

Inne podejście terapeutyczne należy rozważyć u pacjentów z depresją i pobudzeniem. Najbardziej sensowne jest leczenie z zastosowaniem leków uspokajających i anksjolitycznych. Można wprowadzić leczenie benzodiazepiną, ale tylko w bardzo ograniczonym zakresie czasu, z uwagi na ryzyko uzależnienia po więcej niż 2-4 tygodniach stosowania.

W czasie leczenia pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi istotna jest współpraca z rodziną, opiekunami lub osobami, które są w kontakcie z pacjentem na każdym etapie leczenia, w

szczegółności u osób z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i osobami starszymi. Istotnym aspektem jest kontrola regularnego dawkowania przez pacjenta, zaleconego schematu terapeutycznego [49].

Tabela 8. Najniższe, potencjalnie efektywne klinicznie dawki leków przeciwdepresyjnych [49].

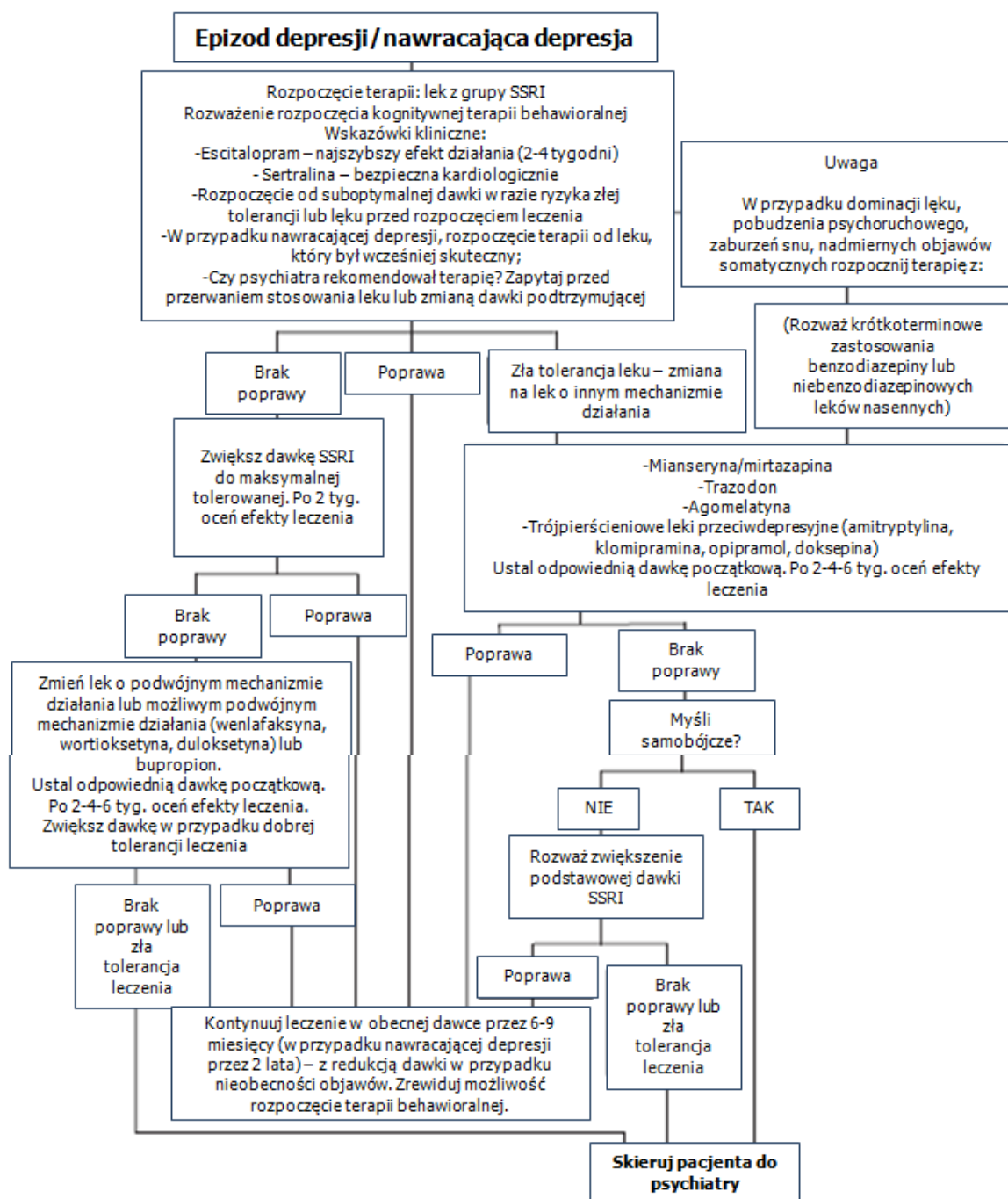
Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)	Leki z innych grup
Citalopram 20 mg	Agomelatyna 25 mg
Escitalopram 10 mg	Duloksetyna 60 mg
Fluoksetyna 20 mg	Mianseryna 30 mg
Fluwoksamina 50 mg	Mirtazapina 30 mg
Paroksetyna 20 mg	Moklobemid 300 mg
Sertralina 50 mg	Trazodon 150 mg
-	Wenlafaksyna 75 mg
-	Amitryptylina 75 mg
-	Klomipramina 150 mg
-	Opipramol 200 mg
-	Doksepina 100 mg
-	Wortiooksetyna 10 mg
-	Bupropion 150 mg

Zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi, w zależności od grupy terapeutycznej, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi, w zależności od grupy terapeutycznej [63].

Grupa leków przeciwdepresyjnych	Zwiększenie masy ciała	Zaburzenie funkcji seksualnych	Wpływ na ośrodkowy układ nerwowy (np. zmęczenie, pobudzenie, senność)	Afekt antycholinergiczny (np. suchość w ustach, chrypa)	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
SSRI	+	+++	++	++	++
NARI	++	+	+	+	++
NaSSA	++	++	+++	++	+
Agoniści melatonergiczni	+	+	+	+	+
NDRI	++	+	++	++	+
SNRI	+	+++	++	++	++
TCA	++	+	+++	+++	+
IMAO	+	+	+	+	+
SARI	+	+	+++	+	++

+ zdarzenia występujące z częstością <10%, ++ zdarzenia występujące z częstością 10-30%, +++ zdarzenia występujące z częstością >30%.



Rysunek 2. Wskazówki dotyczące wyboru farmakoterapii dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, opracowane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne w 2017 roku [49].

2.6.1. OCENA POSTĘPÓW CHOROBY I MONITOROWANIE WYNIKÓW LECZENIA

Podczas wizyt kontrolnych należy ponownie przeprowadzić wywiad medyczny, ze szczególnym uwzględnieniem przestrzegania przez pacjenta zaleceń lekarza czy występowania działań niepożądanych [49]. W trakcie terapii ważne jest także monitorowanie pacjentów pod kątem

odpowiedzi na zastosowane leczenie. W tym celu stosuje się szereg skal, oceniających nasilenie objawów chorobowych, między innymi: Skalę Depresji Hamiltona (HAMD), Skalę Montgomery–Asberg (MADRS), Skalę do oceny depresji Becka (BDI), Skalę Ogólnego Wrażenia Poprawy Klinicznej (CGI), Skalę Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (PGI), Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9), skalę do Oceny Depresji i Lęku (HADS), Szybki Wykaz Objawów Depresyjnych (QIDS-SR), Geriatryczną skalę do Oceny Depresji (GDS) (Tabela 10).

Do kategorii ciężkiej depresji zalicza się przypadki, w których wynik punktowy wynosi:

- ≥ 18 punktów w skali HAMD-17;
- ≥ 26 punktów w skali BDI;
- ≥ 15 punktów w skali PHQ-9;
- ≥ 29 punktów w skali MADRS.

Tabela 10. Opis wybranych skal stosowanych do oceny nasilenia objawów depresji.

Nazwa skali	Ref.	Opis
Skala Depresji Hamiltona (ang. <i>Hamilton Depression Scale</i>; HAMD)	[12]	<p>Złoty standard w ocenie zaburzeń depresyjnych w psychiatrii ogólnej. Znane są jej dwie odmiany: 17 (HAMD-17) i 21-stopniowa (HAMD-21). Skala 21-stopniowa zawiera pytania o: nastrój depresyjny, poczucie winy, zniechęcenie do życia, myśli/tendencje samobójcze, zaburzenia zasypiania, sen płytki/przerywany, wczesne budzenie się, aktywność złożoną, pracę, spowolnienie, zahamowanie, niepokój, pobudzenie ruchowe, lęk – objawy depresyjne i somatyczne, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, brak apetytu, zaparcia, objawy somatyczne ogólne, utrata libido/popędu seksualnego/zaburzenia miesiączkowania, hipochondrię, ubytek masy ciała, krytycyzm, dobowe wahania samopoczucia, depersonalizację/derealizację, urojenia, natręctwa, fobie.</p> <p>W związku z tym, że ostatnie cztery punkty nie oceniają stopnia nasilenia depresji, najczęściej stosuje się wersję skróconą uwzględniającą pierwsze 17 elementów. Każdy z nich oceniany jest w skali od 0 do 4 punktów. Suma punktów uzyskanych w 17-stopniowej skali określa nasilenie depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bez zaburzeń depresyjnych (0 – 7 punktów), • łagodna depresja (8 – 12 punktów), • depresja o umiarkowanym nasileniu (13 – 17 punktów), • ciężka depresja (18 – 29 punktów), • bardzo ciężka depresja (30 – 52 punktów).
Skala do oceny depresji Becka (ang. <i>Beck Depression Inventory</i>; BDI)	[13], [14]	<p>Zawiera 21 cech, ocenianych samodzielnie przez pacjenta (w zakresie od 0 do 3 punktów): obniżenie podstawowego nastroju, pesymizm, poczucie niewydolności, utratę satysfakcji, poczucie winy, oczekiwanie kary, brak akceptacji siebie, samooskarżanie się, pragnienie śmierci, wołanie o pomoc, drażliwość, wycofywanie się z kontaktów społecznych, brak decyzji, zniekształcony obraz własnego ciała, trudności w pracy, zaburzenia snu, zmęczenie, utratę łaknienia, utratę wagi ciała, dolegliwości somatyczne, niski poziom energii. Przygotowano także wersję skróconą, składającą się z 13 zagadnień, której wypełnienie zajmuje około 10 min.</p> <p>Suma punktów odzwierciedla stopień nasilenia dolegliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-11 punktów - brak depresji, • 12-19 punktów – depresja łagodna, • 20-25 punktów - depresja umiarkowana, • 26-63 punkty – ciężka depresja. <p>Skala Becka jest relatywnie często stosowana w Polsce. Wykazuje ona dużą wrażliwość na zmianę stanu pacjenta w procesie leczenia.</p>
Skala Ogólnego Wrażenia	[15]	<p>Jest to 3-stopniowa skala oceniająca odpowiedź na leczenie u pacjentów psychiatrycznych. Uwzględnia ona ciężkość choroby, ogólną poprawę oraz indeks terapeutyczny:</p>

Nazwa skali	Ref.	Opis
Poprawy Klinicznej (ang. <i>Clinical Global Impression Scale</i>; CGI)		<ul style="list-style-type: none"> ciężkość choroby oceniana jest w zakresie od 1 do 7 punktów (1 – bez zaburzeń, 7 – ciężko chory), ogólna poprawa oceniana jest w zakresie od 1 do 7 punktów (1 – bardzo duża poprawa, 7 – bardzo duże pogorszenie), indeks terapeutyczny oceniany jest w zakresie wartości od 1 do 4 punktów (1 – brak efektu, 4 - przeważa efekt terapeutyczny). <p>Skala ta jest wykonywana przed rozpoczęciem leczenia i wielokrotnie powtarzana w jego trakcie. Wymaga znajomości stanu klinicznego pacjenta przez klinicystę przed wdrożeniem terapii, ponieważ opiera się na porównaniu jego stanu obecnego do tego sprzed leczenia.</p>
Skala <i>Patient's Global Impression of Change</i> (PGI, PGI-C)	[16]	<p>Skala używana w psychofarmakologii oraz innych dziedzinach medycyny i fizykoterapii, służąca do oceny zmiany samopoczucia (rozumianej jako łączna ocena jakości życia, objawów, utrudnień w codziennym postępowaniu) pod wpływem zastosowanej terapii w 2 sekcjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekcja opisowa, gdzie zmiana samopoczucia jest opisywana słownie i do każdego z opisów przyporządkowana jest punktacja od 1 (brak zmiany lub pogorszenia) do 7 (bardzo duża poprawa); pacjent wybiera jedno zdanie, które najlepiej oddaje jego sytuację; sekcja wizualno-analogowa (VAS), gdzie na liniowej skali od 0 do 10 wybiera się to miejsce, które odpowiada sytuacji pacjenta (0 - o wiele lepiej, 5 - bez zmian, 10 - o wiele gorzej).
Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta (ang. <i>Patient's Health Questionnaire-9</i>; PHQ-9)	[17], [18]	<p><i>Patient's Health Questionnaire (PHQ-9)</i> jest wersją PRIME-MD (ang. <i>Primary Care Evaluation of Mental Disorders</i>), przeznaczoną do samodzielnego wypełniania przez pacjenta. Zamysłem tego kwestionariusza jest możliwość zastosowania go przez lekarzy pierwszego kontaktu i innych niż psychiatry, specjalistów w celu szybkiej diagnostyki depresji. Składa się z 9 sekcji: utrata zainteresowań, uczucie przygnębienia, zaburzenia snu, utrata apetytu, niski poziom energii, problemy z koncentracją, spowolnienie, poczucie winy, pragnienie śmierci lub okaleczenia się. Pacjent każdą cechą ocenia w skali 0 (brak objawu) do 3 (codziennie) punktów. Suma punktów pozwala ocenić nasilenie depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-4 punktów - brak zaburzeń depresyjnych; 5-9 punktów - łagodna depresja; 10-14 punktów - depresja o umiarkowanym nasileniu; 15-19 punktów - depresja umiarkowanie ciężka; 20-27 punktów - ciężka depresja. <p>Wynik PHQ-9 powyżej 10 punktów charakteryzował się czułością sięgającą 88% i swoistością sięgającą 88% w wykrywaniu dużej depresji. Kwestionariusz może być również wypełniony w czasie rozmowy telefonicznej.</p>
Skala depresji Montgomery-Asberg (ang. <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>; MADRS)	[19]	<p>Skala często stosowana w psychiatrii ogólnej, szczególnie użyteczna w ocenie działania leków przeciwdepresyjnych i zmiany stanu klinicznego pacjenta. Składa się z 10 cech, do których należą: smutek obserwowany przez badającego; skargi na smutek; poczucie napięcia wewnętrznego; skrócenie snu; zmniejszenie apetytu; trudności w koncentracji uwagi; zmęczenie, męczliwość; niemożność przeżywania uczuć; pesymistyczne myśli; myśli samobójcze. Może być stosowana do ponownej oceny chorego w dowolnym czasie. Każda cecha w zależności od nasilenia przyjmuje wartość od 0 do 6 punktów. Suma punktów uzyskanych z poszczególnych elementów określa nasilenie dolegliwości:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0-11 punktów - brak zaburzeń depresyjnych; 12-19 punktów - łagodna depresja; 20-28 punktów - depresja o umiarkowanym nasileniu; 29-43 punkty - ciężka depresja; 44-60 punktów - bardzo ciężka depresja.

2.6.2. INTERWENCJE FARMAKOLOGICZNE REFUNDOWANE W POLSCE W TERAPII DEPRESJI

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2018 roku [46], w Polsce w terapii depresji refundowany jest szereg substancji czynnych, których zestawienie zaprezentowano w Tabeli 11.

Tabela 11. Wykaz leków refundowanych w Polsce w leczeniu depresji [46].

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 225.1, Leki przeciwdepresyjne -agomelatyna				
Agomelatinum	Valdoxan, tabl. powl., 25 mg, 28 szt.	Leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku, lub anhedonii	30%	45,41 zł
Grupa limitowa: 183.0, Leki przeciwdepresyjne -trójpierścieniowe				
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji Wskazania pozarejestracyjne: neuralgia, ból neuropatyczny	30%	5,76 zł
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 10 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu	5,39 zł
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl., 25 mg, 60 szt.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Wskazania pozarejestracyjne: neuralgia, ból neuropatyczny	30%	9,01 zł
Amitriptylinum	Amitriptylinum VP, tabl. powl. 25 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu	8,08 zł
Clomipraminum	Anafranil, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu	4,07 zł
Clomipraminum	Anafranil, tabl. powl., 25 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu	3,09 zł
Clomipraminum	Anafranil SR 75, tabl. powl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 20 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	Bezpłatny do limitu	0,0 zł
Grupa limitowa: 184.0, Leki przeciwdepresyjne -inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny				
Fluoxetinum	Andepin, kaps. twarde, 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,14 zł
Fluoxetinum	Bioxetin, tabl., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,76 zł
Fluoxetinum	Deprexetin, kaps., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,45 zł
Fluoxetinum	Fluoksetyna EGIS, kaps. twarde, 20 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,93 zł
Fluoxetinum	Fluoxetin Polpharma, kaps. twarde, 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,15 zł
Fluoxetinum	Fluxemed, kaps. twarde, 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,16 zł
Fluoxetinum	Seronil, tabl. powl., 10 mg, 100 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	32,19 zł
Fluoxetinum	Seronil, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,68 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Fluoxetinum	Seronil, kaps. twarde, 20 mg, 100 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	36,31 zł
Fluoxetinum	Seronil, kaps. twarde, 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,73 zł
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	30,67 zł
Fluvoxaminum	Fevarin, tabl. powł., 50 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	30,67 zł
Paroxetinum	Arkedis tabletki 20 mg, tabl., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,71 zł
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,23 zł
Paroxetinum	Parogen, tabl. powł., 20 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	21,02 zł
Paroxetinum	Paroxetine Aurobindo, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,81 zł
Paroxetinum	Paroxinor, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,91 zł
Paroxetinum	Paxtin 20, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,15 zł
Paroxetinum	Paxtin 40, tabl. powł., 40 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	18,87 zł
Paroxetinum	Rexetin, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,26 zł
Paroxetinum	Xetanor 20 mg, tabl. powł., 20 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	11,28 zł
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,73 zł
Sertralinum	ApoSerta, tabl. powł., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,47 zł
Sertralinum	Asentra, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	16,43 zł
Sertralinum	Asentra, tabl. powł., 50 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,00 zł
Sertralinum	Asertin 100, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,03 zł
Sertralinum	Asertin 50, tabl. powł., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,36 zł
Sertralinum	Miravil, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,39 zł
Sertralinum	Miravil, tabl. powł., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,91 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 100 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,84 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,23 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 100 mg, 84 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,91 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 50 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,12 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,33 zł
Sertralinum	Sastium, tabl. powł., 50 mg, 84 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,44 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Sertralinum	Sertagen, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,63 zł
Sertralinum	Sertagen, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,51 zł
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powl., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	6,64 zł
Sertralinum	Sertralina KRKA, tabl. powl., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	3,53 zł
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powl., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,46 zł
Sertralinum	Sertranorm, tabl. powl., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,02 zł
Sertralinum	Setaloft 100 mg, tabl. powl., 100 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	9,57 zł
Sertralinum	Setaloft 50 mg, tabl. powl., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,48 zł
Sertralinum	Stimuloton, tabl. powl., 50 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,77 zł
Sertralinum	Zoloft, tabl. powl., 100 mg, 27 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	17,56 zł
Sertralinum	Zoloft, tabl. powl., 50 mg, 27 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,57 zł
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 100 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	17,56 zł
Sertralinum	Zotral, tabl. powl., 50 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,57 zł
Grupa limitowa: 225.0, Leki przeciwdepresyjne -mianseryna				
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	2,80 zł
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powl., 10 mg, 90 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,79 zł
Mianserinum	Deprexolet, tabl. powl., 30 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,63 zł
Mianserinum	Lerivon, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	4,69 zł
Mianserinum	Lerivon, tabl. powl., 30 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,63 zł
Mianserinum	Miansec, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	2,80 zł
Mianserinum	Miansec, tabl. powl., 10 mg, 90 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,82 zł
Mianserinum	Miansec 30, tabl. powl., 30 mg, 20 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,48 zł
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 10 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	2,86 zł
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 10 mg, 90 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,84 zł
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 30 mg, 20 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,38 zł
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 30 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,84 zł
Mianserinum	Miansegen, tabl. powl., 60 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,52 zł
Grupa limitowa: 227.0, Leki przeciwdepresyjne -inhibitory MAO -moklobemid				
Moclobemidum	Aurorix, tabl. powl.,	Choroby psychiczne lub	30%	11,63 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	150 mg, 30 szt.	upośledzenia umysłowe		
Moclobemidum	Aurorix, tabl. powł., 300 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	22,55 zł
Moclobemidum	Mobemid, tabl. powł., 150 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,25 zł
Moclobemidum	Moklar, tabl. powł., 150 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	5,03 zł
Grupa limitowa: 187.0, Leki przeciwdepresyjne - inne				
Tianeptinum	Atinepte, tabl. powł., 12.5 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	13,47 zł
Tianeptinum	Coaxil, tabl. drażowane, 12,5 mg, 30 szt	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	7,84 zł
Tianeptinum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg, 30 szt	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	8,97 zł
Tianeptinum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg, 30 szt	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	10,68 zł
Tianeptinum	Coaxil, tabl. powł., 12.5 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	14,53 zł
Tianeptinum	Coaxil, tabl. drażowane, 12.5 mg, 90 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	21,58 zł
Tianeptinum	Tianesal, tabl. powł., 12.5 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	13,47 zł
Tianeptinum	Tianesal, tabl. powł., 12.5 mg, 90 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	30,09 zł
Trazodonum	Trittico CR, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 20 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	15,55 zł
Trazodonum	Trittico CR, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	41,99 zł
Trazodonum	Trittico CR, tabl. O przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 30 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	30%	12,00 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	9,12 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	19,72 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	36,22 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o	Choroby psychiczne lub	30%	5,89 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy		
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	4,84 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	10,79 zł
Venlafaxinum	Alventa, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 60 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	19,81 zł
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	20,41 zł
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	6,23 zł
Venlafaxinum	Axyven, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	11,61 zł
Venlafaxinum	Efectin ER 150, kaps. O przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	18,36 zł
Venlafaxinum	Efectin ER 75, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	12,22 zł
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	18,01 zł
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia	30%	4,10 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy		
Venlafaxinum	Efevelon SR, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	9,89 zł
Venlafaxinum	Faxigen XL 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	13,37 zł
Venlafaxinum	Faxigen XL 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	4,24 zł
Venlafaxinum	Faxigen XL 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	7,62 zł
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	19,72 zł
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	5,81 zł
Venlafaxinum	Faxolet ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	10,34 zł
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	21,71 zł
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	6,28 zł
Venlafaxinum	Lafactin, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	11,75 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	9,12 zł
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 98 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	28,81 zł
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	3,10 zł
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 98 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	8,80 zł
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	5,35 zł
Venlafaxinum	Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 98 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	16,39 zł
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	22,58 zł
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	6,54 zł
Venlafaxinum	Prefaxine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	12,22 zł
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	8,95 zł
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde,	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne:	30%	2,94 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	37.5 mg, 28 szt.	Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy		
Venlafaxinum	Symfaksin ER, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	5,31 zł
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	6,51 zł
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 37.5 mg, 56 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	12,15 zł
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	12,15 zł
Venlafaxinum	Velafax, tabl., 75 mg, 56 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	22,44 zł
Venlafaxinum	Velaxin ER 150 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	21,31 zł
Venlafaxinum	Velaxin ER 37,5 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	6,51 zł
Venlafaxinum	Velaxin ER 75 mg, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	11,59 zł
Venlafaxinum	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	7,42 zł
Venlafaxinum	Venlafaxine Bluefish XL, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	3,99 zł

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	19,04 zł
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 37.5 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	5,66 zł
Venlafaxinum	Venlectine, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 75 mg, 28 szt.	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe Wskazania pozarejestrycyjne: Bólowa polineuropatia cukrzycowa, neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy	30%	10,45 zł

Duloksetyna nie jest aktualnie refundowana w Polsce w żadnym wskazaniu, w tym w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu.

2.7. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych; przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono zidentyfikowane najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie, dotyczące leczenia zaburzeń depresyjnych/epizodów depresji, ze szczególnym uwzględnieniem dużych zaburzeń depresyjnych/depresji o ciężkim nasileniu.

Tabela 12. Zestawienie zidentyfikowanych najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych), opublikowanych po 2010 roku, dotyczących leczenia zaburzeń depresyjnych (stan na październik 2018).

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Polska [49]	Polskie Towarzystwo Psychiatryczne (oddział we Wrocławiu), Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce	2017	<p>Przed rozpoczęciem leczenia łagodnych do umiarkowanych epizodów depresji należy rozważyć razem z pacjentem możliwość niefarmakologicznych terapii, przede wszystkim psychoterapii, zwłaszcza poznawczo-behawioralnej.</p> <p>Farmakoterapia:</p> <p>Zastosowanie leków przeciwdepresyjnych w leczeniu łagodnej depresji jest kontrowersyjne - zalecane są interwencje psychoterapeutyczne jeżeli istnieje taka możliwość i pacjent jest chętny do uczestnictwa w nich.</p> <p>SSRI są lekami pierwszego wyboru, chociaż ustalając leczenie należy wziąć pod uwagę spektrum objawów i skutków działania poszczególnych leków przeciwdepresyjnych, takich jak pobudzenie, wyciszenie, anksjolityczne i hipnotyczne działanie, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu, itp. Terapię należy rozpocząć przy użyciu najniższej potencjalnie skutecznej klinicznie dawki. Spośród leków należących do grupy SSRI w wytycznych wymieniono: citalopram, escitalopram (cechujący się najszybszym efektem działania), fluoksetynę, fluwoksaminę, paroksetynę i sertralinę (bezpieczną pod względem kardiologicznym). W przypadku nietolerancji SSRI zalecana jest zmiana na lek o innym mechanizmie działania (minaserynę, mirtazapinę, trazodon, agomelatynę, amitryplinę, klomipraminę, opipramol, doksepinę). W sytuacji braku skuteczności terapii, pomimo zwiększenia dawki SSRI, rekomendowana jest zmiana leczenia na lek o podwójnym mechanizmie działania – SNRI - wenlafaksynę, poritoksetynę, duloksetynę lub NDRI – bupropion.</p>
Polska [50]	Grupa Robocza, utworzona przez polskich ekspertów w dziedzinie profilaktyki i leczenia chorób psychicznych, specjalistów z zakresu psychiatrii oraz medycyny rodzinnej	2018 [wersja robocza]	<p>Robocza wersja wytycznych postępowania w depresji u dorosłych, dla lekarzy rodzinnych.</p> <p>W zaburzeniach depresyjnych o umiarkowanym i głębokim nasileniu leczeniem z wyboru jest farmakoterapia za pomocą leków przeciwdepresyjnych. W leczeniu depresji o łagodnym nasileniu można stosować leki przeciwdepresyjne, jednak interwencje psychoterapeutyczne i psychospołeczne mogą być wystarczające.</p> <p>Zasady doboru leków przeciwdepresyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - adekwatna próba leczenia lekami przeciwdepresyjnymi rozumiana jest jako leczenie minimum 3 tygodnie w zalecanych dawkach z użyciem odpowiedniego leku; - przy wdrażaniu leczenia przeciwdepresyjnego powinno się monitorować systematycznie odpowiedź kliniczną i występowanie zdarzeń niepożądanych.. <p>Podstawowe zasady leczenia psychofarmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> -przeprowadzenie dokładnego badania psychiatrycznego, w tym ocena ryzyka samobójstwa, dwubiegunowości, współchorobowości, stosowanych leków, specyfiki objawów i zespołów objawów; -przeanalizowanie farmakologicznych i pozafarmakologicznych możliwości terapeutycznych; <ul style="list-style-type: none"> -uwzględnienie preferencji pacjenta co do sposobu leczenia; -przeanalizowanie poprzedniego leczenia, w tym stosowanych dawek, czasu, odpowiedzi na leczenie oraz występowania objawów ubocznych leków przeciwdepresyjnych i innych stosowanych leków; -wykonanie w uzasadnionych klinicznie przypadkach badań laboratoryjnych, w tym lipidogramu, poziomu enzymów wątrobowych i elektrokardiogramu; -wykonanie ponownej oceny stanu pacjenta po 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia pod kątem tolerowania rozpoczętego leczenia,

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>bezpieczeństwa i początkowej poprawy. Kolejne badania kontrolne co 2-4 tygodnie.</p> <p>Wykorzystanie narzędzi psychometrycznych do oceny nasilenia objawów i monitorowania ich zmian w czasie, co ułatwia podejmowanie decyzji klinicznych.</p> <p>Ocena tolerancji i skuteczności leczenia:</p> <p>Pacjentów nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne po minimum 4-6 tygodniach (częściowa lub brak odpowiedzi na leczenie) należy skierować do psychiatry.</p> <p>Czas trwania farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z depresją, którzy osiągnęli remisję zaleca się kontynuację leczenia lekiem przeciwdepresyjnym przez co najmniej 6 miesięcy w stałej, wcześniej skutecznej dawce w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu. U pacjentów z dużym ryzykiem kolejnych epizodów depresji leczonych farmakologicznie zalecono kontynuację terapii podtrzymującej przez co najmniej 12 miesięcy i do rozważenia możliwie bezterminowo. <p>Czynniki ryzyka wspierające decyzję o wydłużeniu czasu leczenia podtrzymującego (dwa lata lub dłużej) z użyciem leków przeciwdepresyjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częste, nawracające epizody depresji, - epizody o ciężkim nasileniu (z objawami psychotycznymi, ze znacznym upośledzeniem funkcjonowania, z myślami lub zamiarami samobójczymi), epizody o przewlekłym przebiegu, - obecność współchorobowości zaburzeń psychicznych lub zaburzeń somatycznych, - obecność objawów rezydualnych depresji, - epizody wykazujące oporność na leczenie. <p>Do leków pierwszego wyboru w leczeniu depresji wymieniono: agomelatynę, bupropion, citalopram, duloksetynę, escitalopram, fluoksetynę, fluoksaminę, mianserynę, moklobemid, mirtazapinę, paroksetynę, reboksetynę, sertralinę, trazodon, wenlafaksynę, wortioksetynę (poziom wiarygodności danych 1).</p> <p>Do leków drugiego wyboru zaliczono: amitryptylinę, klomipraminę (poziom dowodów 1).</p> <p>Powszechnie za najbezpieczniejsze uchodzą SSRI. Należy jednak pamiętać o potencjalnie niebezpiecznych powikłaniach, takich jak ryzyko krwawienia w związku z ich wpływem na funkcje płytek krwi, ryzyko wystąpienia zespołu SIADH (hyponatremii), ryzyko wydłużenia odcinka QTc (zwłaszcza podczas stosowania wysokich dawek citalopramu i escitalopramu) oraz ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego.</p> <p>Leki przeciwdepresyjne różnią się istotnie między sobą pod względem działań niepożądanych. Może to determinować tolerancję leczenia i współpracę oraz przydatność danego leku u pacjentów ze współistniejącymi chorobami somatycznymi. Na przykład u chorych z chorobą niedokrwienną serca lekami z wyboru będą te, które nie wpływają na ciśnienie tętnicze krwi ani na przewodnictwo serca. Wybierając leki przeciwdepresyjne należy kierować się danymi na temat jego efektywności, ale i ryzyka leczenia, tolerancji i możliwością współpracy z pacjentem.</p> <p>Przy wyborze leku przeciwdepresyjnego należy kierować się następującymi przesłankami: skutecznością, tolerancją, współchorobowością</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			z innymi zaburzeniami psychicznymi, profilem bezpieczeństwa (w tym zwiększanie masy ciała, dysfunkcje seksualne), bezpieczeństwem stosowania danego leku w przypadku współwystępujących chorób somatycznych, wiekiem chorego, możliwymi interakcjami z innymi stosowanymi lekami, cechami klinicznymi depresji (np. depresja z lękiem, depresja z bezsennością itp.), stosowanie się pacjenta do zaleceń, skutecznością leku u krewnych I stopnia, doświadczeniem lekarza z danym lekiem, preferencjami pacjenta, wygodą stosowania, dostępnością i ceną leku.
Kanada [60]	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)</i>	2016	<p>Proces wyboru leków przeciwdepresyjnych powinien być zindywidualizowany, przeprowadzony w oparciu zarówno o doświadczenie lekarza, jak i preferencje pacjenta.</p> <p>Preparaty z grupy SSRI, SNRI, agomelatyna, bupropion, mirtazapina i wortioksetyna są rekomendowane w leczeniu pierwszego rzutu w farmakoterapii dużych zaburzeń depresyjnych.</p> <p>Do leków pierwszego wyboru w leczeniu depresji zaliczono: agomelatyna, bupropion, citalopram, deswenlafaksynę, duloksetynę, escitalopram, fluoksetynę, fluoksaminę, mianserynę, milnacipran, mirtazapinę, paroksetynę, sertralinę, wenlafaksynę, wortioksetynę (poziom wiarygodności danych 1).</p> <p>Do leków drugiego wyboru zaliczono: amitryptylinę, levomilnacipran, moklobemid, kwetiapinę, transdermalną selegilinę, trazodon, wilazodon (poziom dowodów 1).</p> <p>Do leków trzeciego wyboru zaliczono: fenelzynę, tranlycyprominę, reboksetynę (poziom dowodów 1).</p>
Ameryka [61]	<i>American College of Physicians (ACP)</i>	2016	<p>Celem wytycznych było porównanie interencji niefarmakologicznych z farmakologicznymi w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p>ACP zaleca klinicystom dokonanie wyboru pomiędzy terapią kognitywno-behawioralną lub lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji, w leczeniu pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi po przedyskutowaniu spodziewanych efektów leczenia, profilu działań niepożądanych, kosztów, dostępności i preferencji pacjenta. (silna rekomendacja, oparta o dowody o umiarkowanej jakości). Dowody o umiarkowanej jakości wskazują na porównywalną skuteczność interwencji psychologicznych (terapii kognitywno-behawioralnej) oraz lekami przeciwdepresyjnymi drugiej generacji.</p>
Wielka Brytania [62]	<i>British Association for Psychopharmacology</i>	2015	<p>Wskazania dla farmakoterapii w leczeniu ostrych epizodów depresji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy określić czas trwania, nasilenie i rodzaj objawów depresji w celu odpowiedniego wyboru leczenia (A). <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwdepresyjne są lekami pierwszego rzutu w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowanej i ciężkiej depresji u dorosłych niezależnie od czynników środowiskowych i symptomów depresji (A), - depresji o jakiegokolwiek ciężkości, która trwała 2 lata lub więcej (A). • Leki przeciwdepresyjne stanowią opcję terapeutyczną w krótkotrwałej, łagodnej depresji u dorosłych (B) i należy rozważyć, czy występowała wcześniej umiarkowana do ciężkiej, nawracająca depresja (D) bądź depresja utrzymuje się przez ponad 2-3 miesiące (D). <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwdepresyjne nie są lekami pierwszego rzutu w leczeniu: <ul style="list-style-type: none"> - krótkotrwałej subprogowej depresji u dorosłych (A), ale należy je rozważyć, jeśli depresja utrzymuje się przez ponad 2-3 miesiące (C) lub jeśli wcześniej występowały nawroty od umiarkowanej do ciężkiej depresji (D), - dużej depresji u dzieci i młodzieży (B), gdy istnieje częściowa odpowiedź lub brak odpowiedzi na inne leczenie (A), gdy depresja jest

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>ciężka (D) lub wcześniej występowała umiarkowana i ciężka, nawracająca depresja (D).</p> <p>Gdy leki przeciwdepresyjne nie są stosowane jako leczenie pierwszego rzutu, minimalne leczenie powinno obejmować obserwację i aktywne monitorowanie objawów (S).</p> <p><u>Wybór leków przeciwdepresyjnych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy dopasować wybór leku przeciwdepresyjnego do indywidualnych wymagań pacjenta w miarę możliwości, biorąc pod uwagę prawdopodobne skutki krótko- i długoterminowe (S); • W przypadku braku szczególnych czynników, wybiera się leki przeciwdepresyjne, które są lepiej tolerowane i bezpieczniejsze w przypadku przedawkowania (S). Istnieją dowody wskazujące, że SSRI, wraz z innymi nowszymi lekami przeciwdepresyjnymi powinny być lekami pierwszego wyboru (D). • Starsze trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne powinny ogólnie być zarezerwowane dla sytuacji, gdy pierwsza linia leczenia farmakologicznego nie powiodła się (D). Starsze inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) powinny być na ogół zarezerwowane dla pacjentów, u których zastosowane leki przeciwdepresyjne pierwszego rzutu nie były skuteczne (D) i powinny być inicjowane jedynie przez specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu zaburzenia nastroju (D). • U ciężko chorych pacjentów oraz w innych sytuacjach, gdzie maksymalizacja skuteczności ma znaczenie nadrzędne, należy rozważyć klomipraminę (B), wenlafaksynę (≥ 150 mg) (B), escitalopram (20 mg) (B), sertralinę (B), amitrypylinę (C) lub mirtazapinę (C). • W depresji psychotycznej łączy się początkowo antydepresant z lekiem przeciwpsychotycznym zamiast leczenia samym antydepresantem (A) lub samym lekiem przeciwpsychotycznym (A). <ul style="list-style-type: none"> • Inne czynniki, które należy wziąć pod uwagę przy wyborze antydepresantów to: <ul style="list-style-type: none"> - preferencje pacjenta (B), - powiązane zaburzenia psychiczne, które mogą w szczególności reagować na określoną klasę leków przeciwdepresyjnych (np. zaburzenie obsesyjno-kompulsywne) (B), - poprzednią odpowiedź na leczenie u konkretnego pacjenta (D), - tolerancję i niekorzystne skutki uboczne obserwowane wcześniej na dany lek (D), - prawdopodobny rodzaj skutków ubocznych (na przykład uspokojenie polekowe, seksualne, przyrost masy ciała) (C), - niską śmiertelność w przypadku przedawkowania w przeszłości lub prawdopodobieństwa przedawkowania (D), - współistniejące choroby lub schorzenia medyczne, które mogą spowodować, że środek przeciwdepresyjny będzie bardziej szkodliwy lub gorzej tolerowany przez danego pacjenta (C), - jednoczesne przyjmowanie leków, które mogą wchodzić w interakcje z danym lekiem przeciwdepresyjnym (C), <ul style="list-style-type: none"> - historia rodzinna zróżnicowanej odpowiedzi w przypadku wyboru między TCA i IMAO (C), - obecność nietypowych cech (gorsza reakcja na imipraminy niż fenelzyny) (B), - u dzieci i młodzieży działania niepożądane i profil korzyści różni się od raportowanego u dorosłych, co oznacza, że ogólnie powinny być stosowane tylko SSRI (B), chociaż u starszych nastolatków TCA mogą również być skuteczne (C). <p>W wytycznych wymieniono duloksetynę jako lek przeciwdepresyjny, zaliczany do grupy SNRI.</p> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <p>A - Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii I; B - Bezpośrednio oparte na dowodzie kategorii II lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I;</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>C - Bezpośrednio oparte na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I lub II; D - Bezpośrednio oparte na podstawie dowodów kategorii IV lub ekstrapolowane zalecenia z dowodów kategorii I, II lub III; S - standardy dobrej praktyki.</p>
<p>Australia i Nowa Zelandia [63]</p>	<p><i>Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists</i></p>	<p>2015</p>	<p>W łagodnych i umiarkowanych epizodach dużych zaburzeń depresyjnych samo leczenie psychologiczne może być odpowiednie, szczególnie na początku choroby. Jednak epizody o większym nasileniu i przewlekłym charakterze, prawdopodobnie wymagają włączenia leków przeciwdepresyjnych, lub innego połączenia leczenia psychologicznego i farmakologicznego.</p> <p>W ciężkich epizodach dużych zaburzeń depresyjnych zazwyczaj potrzebna jest farmakoterapia, w przypadkach gdy istnieje wysokie ryzyko samobójstwa lub gdy dobro pacjenta jest zagrożone brakiem odżywiania lub przyjmowania płynów; czasami konieczna jest pilna interwencja i może obejmować ona również terapię elektrowstrząsami.</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>W ramach leczenia I linii typowo zalecane są: SSRI (citalopram, escitalopram, fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina), NARI (reboksetyna), NaSSA (mirtazapina, mianseryna), agoniści melatonergiczni (agomelatyna), NDRI (bupropion).</p> <p>W ramach leczenia II linii rekomendowane są: SNRI (deswenlafaksyna, wenlafaksyna, duloksetyna, milnacipran); TCA (amitryptylina, klomipramina, diotepina, imipramina, nortryptylina, trimipramina, doksepina), modulatory serotoniny (wortiooksetyna).</p> <p>W przypadku SSRI zaznaczono, że są odpowiednie w leczeniu pierwszej linii i ogólnie lepiej tolerowane niż leki z innych klas, jednakże mogą powodować stępienie emocjonalne. Częste są również dysfunkcje seksualne i objawy żołądkowo-jelitowe. Wiele SSRI (szczególnie fluoksetyna i paroksetyna) powodują znaczne hamowanie CYP450 i należy zachować ostrożność, w czasie ich stosowania wraz z innymi lekami. Paroksetyna może powodować pobudzenie po odstawieniu leku.</p> <p>Preparaty z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna, deswenlafaksyna) wydają się być bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu objawów ciężkiej depresji (HAM-D ≥ 25) i melancholii. W niektórych przypadkach działania niepożądane mogą ograniczyć SNRI do leczenia drugiej linii. Jednak jeśli depresja jest ciężka (tj. HAMD > 25), wówczas SNRI są odpowiednią opcją pierwszego rzutu.</p>
<p>Międzynarodowe [56], [57]</p>	<p><i>World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)</i></p>	<p>2013 (ogólne wytyczne dot. leczenia) i 2015 (aktualizacja - wytyczne dot. leczenia podtrzymujące go)</p>	<p>Leki przeciwdepresyjne należy stosować w I linii leczenia dużych epizodów depresyjnych (umiarkowanych lub ciężkich). Równolegle przez cały okres leczenia pacjenci powinni mieć dostęp do ogólnego wsparcia psychoterapeutycznego. U pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanych i ciężkich epizodów depresyjnych oraz w przypadku jedynie częściowej odpowiedzi na farmakoterapię, rekomendowane jest zastosowanie farmakoterapii w połączeniu z psychoterapią. W łagodnych epizodach depresyjnych może być również wskazane podawanie leków przeciwdepresyjnych, przy czym w wielu przypadkach wystarczająca jest psychoterapia i socjoterapia. Terapia elektrowstrząsami powinna być wzięta pod uwagę jako leczenie I linii w szczególnych przypadkach, wymagających szybkiego zniesienia objawów ciężkiej depresji (np. ciężkiej depresji psychotycznej, ciężkich skłonności samobójczych, długotrwałej odmowy przyjmowania posiłków), u pacjentów z wcześniejszą odpowiedzią na elektrowstrząsy i u kobiet w ciąży (zwłaszcza w 3 trymestrze) [56].</p> <p><u>Farmakoterapia [56]</u></p> <p>Nie wykazano przewagi żadnej z grup antydepresantów nad innymi. Zalecanymi lekami w ramach I linii leczenia w umiarkowanej depresji są preparaty z grupy SSRI i inne nowe leki przeciwdepresyjne (w tym agomelatyna) oprócz reboksetyny. W przypadkach ciężkiej depresji zalecane są: trójpierścieniowe antydepresanty, SSRI i SNRI. U hospitalizowanych pacjentów z ciężką depresją nieco skuteczniejsze od SSRI okazały się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina i klopramina) oraz wenlafaksyna.</p> <p>W wytycznych wymieniono duloksetynę jako lek przeciwdepresyjny, zaliczany do grupy SNRI. Zaznaczono, że duloksetyna i wenlafaksyna</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>powodują więcej działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia niż escitalopram i sertralina [56].</p> <p>Kontynuacja leczenia [57]</p> <p>Po osiągnięciu remisji ostrego epizodu depresyjnego zalecana jest kontynuacja leczenia przez 6-9 miesięcy. W przypadku pacjentów, którzy mieli trzy lub więcej epizodów dużej depresji i pacjentów z wysoką wcześniejszą częstością nawrotów (np. dwa epizody w ciągu 5 lat), rekomendowane jest dłuższe leczenie podtrzymujące. Lekami pierwszego wyboru w czasie terapii podtrzymującej dużych zaburzeń depresyjnych są albo leki przeciwdepresyjne, dzięki którym osiągnięto remisję w ostrej fazie leczenia i kontynuacji, lub lit (w przypadku skuteczności soli litu w ostrej fazie leczenia). U pacjentów z niepowodzeniem stosowania tych leków pojedynczo, zalecane jest ich przyjmowanie w kombinacji. Wielu pacjentów otrzymuje leki przeciwdepresyjne w trakcie ostrej fazy terapii oraz kontynuacji i są one następnie rekomendowane w fazie podtrzymującej.</p>
USA [58]	<i>American Psychiatric Association</i>	Aktualizacja 2015	<p><u>Leczenie ostrej fazy depresji</u></p> <p>Leczenie w ostrej fazie powinno mieć na celu wywołanie remisji dużego epizodu depresyjnego i osiągnięcie pełnego powrotu do podstawowego poziomu funkcjonowania przez pacjenta [I]. Leczenie ostrej fazy może obejmować farmakoterapię, psychoterapię ukierunkowaną na depresję, połączenie farmakoterapii i psychoterapii lub inne terapie somatyczne, takie jak terapia elektrowstrząsami, pręzczaszkowa stymulacja magnetyczna lub terapia światłem. Na wybór początkowej metody leczenia powinny mieć wpływ cechy kliniczne (np. nasilenie objawów, obecność współistniejących zaburzeń lub stresorów psychospołecznych), a także inne czynniki (np. preferencje pacjenta, wcześniejsze doświadczenia terapeutyczne) [I].</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Leki przeciwdepresyjne są zalecane jako początkowe leczenie dla pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi dużymi zaburzeniami depresyjnym [I], natomiast zdecydowanie należy je podawać osobom z dużymi zaburzeniami depresyjnymi o ciężkim przebiegu, za wyjątkiem sytuacji, w których planowane jest zastosowanie elektrowstrząsów [I]. Z uwagi na to, że skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest na ogół porównywalna pomiędzy poszczególnymi ich klasami, początkowa selekcja leku przeciwdepresyjnego będzie w dużej mierze oparta na przewidywanych działaniach niepożądanych, bezpieczeństwie lub tolerancji przez danego pacjenta, a także uwzględniała właściwości farmakologiczne danego leku i dodatkowe czynniki, takie jak odpowiedź na leczenie w poprzednich epizodach, koszt terapii i preferencje pacjenta [I]. Dla większości pacjentów optymalne są leki z grupy SSRI, SNRI, mirtazapina lub bupropion [I]. Stosowanie nieselektywnych inhibitorów monoaminoooksydazy (IMAO) (np. fenelzyny, tranilcyprominy, izokarboksazydu) powinno być ograniczone do pacjentów, którzy nie reagują na inne metody leczenia [I], zważywszy na konieczność odpowiedniego postępowania dietetycznego w czasie stosowania tych preparatów i szkodliwych interakcji z innymi lekami. U pacjentów, którzy preferują terapie uzupełniające i alternatywne, można rozważyć S-adenozylometioninę [III] lub ziele dziurawca [III], chociaż dowody na ich skuteczność są niewielkie, a dodatkowo mogą wystąpić interakcje ziela dziurawca z innymi lekami [I]. Po rozpoczęciu leczenia przeciwdepresyjnego, szybkość dostosowywania dawki terapeutycznej powinna zależeć od wieku pacjenta, rodzaju leczenia, obecności współistniejących chorób, jednoczesnego stosowania różnych farmakoterapii lub działań niepożądanych danych leków [I]. Podczas ostrej fazy leczenia pacjenci powinni być starannie i systematycznie monitorowani, aby ocenić ich odpowiedź na farmakoterapię, zidentyfikować pojawienie się działań niepożądanych (np. objawów żołądkowo-jelitowych, uspokojenia polekowego, bezsenności, pobudzenia, zmiany masy ciała itp.) [I]. Częstotliwość monitorowania pacjenta powinna być określona na podstawie ciężkości objawów (w tym myśli samobójczych), współwystępujących zaburzeń (w tym ogólnych stanów medycznych), przestrzegania zaleceń terapii, dostępności wsparcia społecznego oraz częstotliwości i nasilenia działań niepożądanych związanych z wybranym leczeniem [II]. Jeśli pojawiają się działania niepożądane, początkową opcją jest obniżenie dawki leku przeciwdepresyjnego lub zmiana leku przeciwdepresyjnego [I].</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
			<p>Wytyczne nie odnoszą się w szczególności do stosowania duloksetyny w analizowanym wskazaniu.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - [I] – rekomendowane z dużym zaufaniem klinicznym (ang. <i>clinical confidence</i>); - [II] – rekomendowane z umiarkowanym zaufaniem klinicznym; - [III] – zalecane w indywidualnych okolicznościach.
Indyjskie [59]	-	2018	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia depresji u osób starszych.</u></p> <p>Dostępne metody leczenia depresji można ogólnie podzielić na farmakologiczne, leczenie somatyczne i interwencje psychospołeczne. Leki przeciwdepresyjne są zwykle preferowanym sposobem leczenia łagodnego, umiarkowanego lub ciężkiego epizodu depresyjnego. Zabiegi psychoterapeutyczne są zwykle wskazane do leczenia pacjentów z niewielką depresją i łagodnymi lub umiarkowanymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Na ogół nie ma różnicy w skuteczności różnych leków przeciwdepresyjnych w leczeniu depresji. Badania, w których porównano bezpośrednio różne leki przeciwdepresyjne wskazują, że nie ma różnicy w skuteczności escitalopramu, citalopramu, sertraliny i paroksetyny.</p> <p>Wybór leku przeciwdepresyjnego powinien być podyktowany czynnikami indywidualnymi dla danego pacjenta (wiek, choroby współistniejące) i specyficznymi dla leku (mechanizm działania, działania niepożądane, interakcje z innymi lekami).</p> <p>Ogólnie rzecz biorąc, SSRI są uważane za leki przeciwdepresyjne pierwszej linii, ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa. Inne alternatywy obejmują trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, mirtazapinę, bupropion i wenlafaksynę (SNRI).</p> <p>Zmiana leczenia na inny lek przeciwdepresyjny jest powszechną strategią dla pacjentów opornych na leczenie, szczególnie tych, którzy nie wykazali przynajmniej częściowej odpowiedzi na początkowy schemat leczenia. Nie ma jednoznacznego stanowiska co do rodzaju zmiany, a pacjentom można alternatywnie podawać lek przeciwdepresyjny z tej samej klasy farmakologicznej (np. zmiana z SSRI na inny SSRI) lub z innej klasy farmakologicznej (np. zmiana z SSRI na trójpierścieniowy antydepresant). Niezależnie od zastosowanego leczenia, starsi pacjenci powinni być uważnie monitorowani w czasie terapii.</p> <p>W wytycznych wymieniono jedynie duloksetynę jako lek przeciwdepresyjny, bez szczegółowego omówienia jego miejsca w terapii depresji.</p>
Hiszpańskie [64]	<i>Working Group of the Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. Clinical Practice</i>	2014	<p><u>W leczeniu łagodnej depresji zalecane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ewaluacja, wsparcie, edukacja psychologiczna; - interwencje psychologiczne; - leki przeciwdepresyjne. <p><u>W leczeniu umiarkowanej depresji zalecane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - interwencje psychologiczne; - leki przeciwdepresyjne; - leczenie skojarzone. <p><u>W leczeniu ciężkiej i/lub opornej depresji zalecane są:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - strategie farmakologiczne; - interwencje psychologiczne; - leczenie skojarzone.

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
	<p><i>Guideline</i></p> <p><i>Galician Agency for Health Technology Assessment</i></p>		<p style="text-align: center;"><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Skuteczność leczenia farmakologicznego dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych jest dobrze udokumentowana, jednakże pozostaje kontrowersyjna, które antydepresanty są lepsze. Ogólnie rzecz biorąc, im bardziej nasilone objawy depresji, tym więcej korzyści przynosi leczenie farmakologiczne.</p> <ul style="list-style-type: none"> - przed rozpoczęciem leczenia przeciwdepresyjnego pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani co do oczekiwanych korzyści, działań niepożądanych i możliwego opóźnienia efektu terapeutycznego (V), - początkowy wybór leku powinien opierać się głównie na profilu bezpieczeństwa, tolerancji i właściwościach farmakologicznych, a także innych czynnikach, takich jak poprzednia odpowiedź na leczenie, koszty i preferencje pacjenta (A), <ul style="list-style-type: none"> - SSRI są lekami przeciwdepresyjnymi o najlepiej udokumentowanym działaniu i charakteryzują się lepszym stosunkiem ryzyka do korzyści, stąd też powinny być stosowane w leczeniu I linii (A). <p>W wytycznych wymieniono duloksetynę jako lek przeciwdepresyjny; nie wykazano różnic w skuteczności duloksetyny względem SSRI.</p> <p style="text-align: center;"><u>Stopnie rekomendacji</u></p> <p>A- Oparta na przynajmniej jednej metaanalizie, przeglądzie systematycznym lub badaniu klinicznym ocenionym jako 1++ bezpośrednio przeprowadzonym w populacji docelowej; lub materiale dowodowym składającym się z badań sklasyfikowanych jako 1+ i charakteryzującym się ogólną spójnością wyników.</p> <p style="text-align: center;">Dobra praktyka kliniczna: V- Wywiad kliniczny jest podstawową procedurą diagnostyki depresji.</p>
USA [66]	<p><i>The Ohio State University</i></p>	2016	<p style="text-align: center;"><u>Leczenie depresji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zapewnienie odpowiedniego wsparcia, - zachęcanie do aktywacji sieci wsparcia społecznego (z zaangażowaniem rodziny, przyjaciół); <ul style="list-style-type: none"> - wzięcie pod uwagę zastosowania leków przeciwdepresyjnych lub terapii psychologicznej w leczeniu łagodnej i umiarkowanej depresji; doradzenie pacjentowi, aby nie spożywał alkoholu podczas przyjmowania antydepresantów; - rozważenie terapii skojarzonej – farmakoterapii oraz ustrukturyzowanej interwencji psychologicznej w przypadku umiarkowanej do ciężkiej depresji; <ul style="list-style-type: none"> - monitorowanie postępów i bezpieczeństwa terapii; - w razie konieczności skierowanie pacjenta do psychiatry lub poradni zdrowia psychicznego. <p style="text-align: center;"><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Typowe leczenie I linii obejmuje SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, sertralina, citalopram, escitalopram), z uwagi na lepszą tolerancję od innych klas leków przeciwdepresyjnych. Do innych leków często stosowanych w ramach I linii leczenia należą SNRI, NDRI, połączone inhibitory wychwyty zwrotnego i blokery receptorów, czterocykliczne antydepresanty.</p> <p>W raporcie opublikowanym w 2009 roku w czasopiśmie Lancet, wykazano że mirtazapina, escitalopram, wenlafaksyna i sertralina są skuteczniejsze od duloksetyny, fluoksetyny, fluwoksaminy i paroksetyny. Escitalopram i sertralina charakteryzowały się lepszą tolerancją niż duloksetyna, fluwoksetyna, paroksetyna i wenlafaksyna.</p> <p style="text-align: center;">Typowymi lekami wybieranymi w II linii leczenia są trójcykliczne antydepresanty.</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
Wielka Brytania [67]	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	2018	<p>W przypadku konieczności stosowania farmakoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przedyskutować opcje leczenia przeciwdepresyjnego z pacjentem: <ul style="list-style-type: none"> - wybór leku przeciwdepresyjnego, w tym wszelkich przewidywanych działań niepożądanych, na przykład działań niepożądanych i objawów odstawiennych oraz potencjalnych interakcji związanych z innymi równocześnie przyjmowanymi lekami lub problemami zdrowotnymi; - jego postrzeganie skuteczności i tolerancji wszelkich leków przeciwdepresyjnych wcześniej stosowanych. • Gdy przepisywany jest lek przeciwdepresyjny, powinien on zazwyczaj stanowić SSRI w formie generycznej, ponieważ leki z grupy SSRI są równie skuteczne jak inne leki przeciwdepresyjne i mają korzystny stosunek korzyści do ryzyka. Należy również wziąć pod uwagę, że: <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie SSRI jest związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, szczególnie u osób starszych lub u osób przyjmujących inne leki, które mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka lub utrudniać krzepnięcie krwi. W szczególności należy rozważyć przepisanie leku gastroprotekcyjnego u osób starszych przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne lub aspirynę; - stosowanie fluoksetyny, fluoksaminy i paroksetyny wiąże się z większą skłonnością do interakcji lekowych w porównaniu z innymi lekami z grupy SSRI; - stosowanie paroksetyny wiąże się z większą częstością występowania objawów odstawiennych niż w przypadku innych leków z grupy SSRI. • Należy wziąć pod uwagę toksyczność podczas przedawkowania przy wyborze leku przeciwdepresyjnego, w przypadku osób o znacznym ryzyku samobójstwa. Trzeba mieć świadomość, że: <ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu z innymi równie skutecznymi lekami przeciwdepresyjnymi zalecanymi do rutynowego stosowania w podstawowej opiece medycznej, wenlafaksyna wiąże się z większym ryzykiem zgonu z powodu przedawkowania; - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TCA), z wyjątkiem lofepraminy, wiążą się z największym ryzykiem przedawkowania. <ul style="list-style-type: none"> • Przepisując leki inne niż SSRI, należy wziąć pod uwagę następujące kwestie: <ul style="list-style-type: none"> - zwiększone prawdopodobieństwo zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych (i wynikającej z tego konieczności zmniejszenia dawki) związane z wenlafaksyną, duloksetyną i TCA; - szczególne środki ostrożności, przeciwwskazania i wymagania dotyczące monitorowania niektórych leków; - nieodwracalne inhibitory monoaminooksydazy (MAO), takie jak fenelzyna, powinny być przepisywane wyłącznie przez specjalistów w zakresie zdrowia psychicznego. - nie zaleca się przepisywania doslepiny.
USA [68]	<i>American Psychiatric Association, Work Group on Major Depressive Disorder</i>	2010	<p style="text-align: center;"><u>Farmakoterapia</u></p> <p>Chociaż niektóre badania sugerują wyższość jednego mechanizmu działania leków przeciwdepresyjnych w stosunku do innych, nie ma powtarzalnych lub wysoce wiarygodnych wyników pozwalających na ustalenie klinicznie istotnej różnicy pomiędzy poszczególnymi klasami antydepresantów. W przypadku większości pacjentów skuteczność leków przeciwdepresyjnych jest ogólnie porównywalna zarówno między klasami jak i wewnątrz klas leków.</p> <p>Niemniej jednak leki przeciwdepresyjne różnią się pomiędzy sobą profilem bezpieczeństwa, w tym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych takich jak zaburzenia seksualne, uspokojenie lub przyrost masy ciała. Dlatego też początkowa selekcja leku przeciwdepresyjnego w dużej mierze opiera się na ocenie jego tolerancji, bezpieczeństwa, koszcie leczenia, a także preferencjach pacjenta i efektach wcześniej stosowanego leczenia farmakologicznego. Inne czynniki brane pod uwagę obejmują okres półtrwania leku i potencjał interakcji między lekami, metabolizm. Na podstawie tych rozważań następujące leki są optymalne dla większości pacjentów: SSRI (fluoksetyna, sertralina, paroksetyna, fluoksamina, citalopram i escitalopram), SNRI (wenlafaksyna, deswenlafaksyna, duloksetyna), mirtazapina i bupropion.</p>

Kraj/ Region Referencja	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
USA [69]	<i>The Management of Major Depressive Disorder Working Group</i>	2016	<p style="text-align: center;">Wytyczne dotyczące leczenia depresji u weteranów wojennych.</p> <p style="text-align: center;"><u>Farmakoterapia w łagodnych do umiarkowanych, dużych zaburzeniach depresyjnych</u></p> <p>Nie ma dowodów sugerujących, że jeden lek antydepresyjny jest lepszy od drugiego w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, pod względem odpowiedzi na leczenie i odsetka remisji. Początkowa monoterapia bupropionem, mirtazapiną, SNRI lub SSRI jest najlepszą opcją dla pacjentów, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania tych leków. Wszystkie SSRI, z wyjątkiem fluwoksaminy (z uwagi na brak dopuszczenia do obrotu przez FDA w tym wskazaniu), mogą być stosowane w ramach I linii leczenia u dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p>Podczas przepisywania leków z grupy SSRI należy dostosować dawkę do uzyskiwanych efektów leczenia oraz wziąć pod uwagę możliwość interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, jak również możliwość pojawienia się objawów, które uzasadniałyby przerwanie leczenia w przypadku leków przeciwdepresyjnych o krótszym okresie półtrwania (np. paroksetyna, wenlafaksyna). Sertralina może być najlepszym wyborem dla kobiet w ciąży lub po porodzie, które zamierzają karmić piersią, z powodu niższego poziomu przenikania do mleka matki. Fluoksetyna ma długi okres półtrwania i dlatego może nie być najlepszym SSRI w okresie ciąży, u kobiet planujących karmienie piersią lub w podeszłym wieku. Do leków stosowanych w leczeniu I linii zalicza się także bupropion i mirtazapinę. Bupropion można rozważyć u pacjentów, którzy chcą rzucić palenie, chociaż jest on przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi lub z wywiadem w kierunku jadłowstrętu psychicznego lub bulimii; może potencjalnie zwiększać niepokój. Bupropion i mirtazapina są opcjami leczenia dla pacjentów, którzy doświadczyli zaburzeń funkcji seksualnych podczas stosowania innych leków przeciwdepresyjnych. Należy unikać stosowania mirtazapiny u pacjentów, u których może wystąpić zwiększenie masy ciała lub uspokojenie polekowe.</p> <p style="text-align: center;"><u>Farmakoterapia chronicznych, ciężkich lub nawracających dużych zaburzeń depresyjnych.</u></p> <p style="text-align: center;">Połączenie farmakoterapii i opartej na odpowiednich dowodach psychoterapii.</p>

Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu depresji wymieniają interwencje:

- niefarmakologiczne: psychoterapię (np. terapię behawioralną), terapię somatyczną (np. elektrowstrząsy, przezczaszkową stymulację magnetyczną lub terapię światłem),
- farmakologiczne [49]-[69].

Interwencje niefarmakologiczne zalecane są szczególnie w przypadkach dużych zaburzeń depresyjnych o łagodnym stopniu nasilenia [49], [56], [63], [58], [66]. **W przypadku epizodów o umiarkowanym lub w szczególności ciężkim nasileniu należy włączyć terapię farmakologiczną, opierającą się na podawaniu antydepresantów [56], [58], [59], [66], [63].**

W większości wytycznych podkreślono, że skuteczność leków antydepresyjnych należących do różnych klas (o różnym mechanizmie działania) uchodzi za zbliżoną, stąd też dobór odpowiedniego preparatu powinien być zindywidualizowany i uwzględniać: potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, choroby współistniejące i możliwe interakcje z innymi lekami stosowanymi przez danego pacjenta, preferencje pacjenta, skuteczność i bezpieczeństwo ewentualnych wcześniejszych terapii antydepresyjnych, koszty terapii, możliwe objawy odstawienne czy komplikacje mogące wynikać z przedawkowania, zwłaszcza w przypadku osób o skłonnościach samobójczych [49], [50], [56], [59], [62], [58], [64], [67], [68].

We wszystkich zidentyfikowanych wytycznych praktyki klinicznej, jako rekomendowane leczenie pierwszego wyboru w leczeniu umiarkowanych do ciężkich zaburzeń depresyjnych wymieniane są preparaty z grupy SSRI (citalopram, escitalopram, fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna, sertralina) z uwagi na lepszą tolerancję w porównaniu do innych klas leków [49], [50], [56], [58], [59], [60], [62], [63], [64], [66], [67], [68], [69]. Ponadto, w ramach leczenia początkowego, w zależności od wytycznych wymieniane również są następujące grupy leków:

- NARI (reboksetyna) [50], [63];
- NaSSA (mirtazapina, mianseryna) [50], [58], [59], [60], [63], [68], [69];
- agoniści melatonergiczni (agomelatyna) [50], [56], [60], [63];
- NDRI (bupropion) [50], [60], [63], [58], [59], [66], [68], [69];
- SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna) [58], [59], [50], [60], [68], [69].

Wytyczne indyjskie wymieniają dodatkowo TCA jako alternatywną terapię I linii [59].

Niezależnie od wybranego leku przeciwdepresyjnego, terapię należy rozpocząć od najniższej rekomendowanej dawki, która może być stopniowo zwiększana w celu uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego [49], [58], [69]. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne I linii, wytyczne zalecają zmianę terapii na lek o innym mechanizmie działania [58], [49].

W ramach leczenia II linii w poszczególnych wytycznych wymieniane są:

- SNRI (deswenlafaksyna, wenlafaksyna, duloksetyna) [49], [63];
- TCA (amitryptylina, klomipramina, diotepina, imipramina, nortryptylina, trimipramina, doksepina) [63], [62], [66];
- modulatory serotoniny (wortioksetyna) [63];
- NDRI (bupropion) [49];
- IMAO (fenelzyna, tranylcypromina, izokarboksazyd) [58].

W wytycznych z Australii i Nowej Zelandii oraz Międzynarodowych wytycznych podkreślono, że preparaty z grupy SNRI (wenlafaksyna, duloksetyna, deswenlafaksyna) wydają się być bardziej skuteczne niż SSRI w leczeniu objawów ciężkiej depresji [63], [63] i melancholii [63].

3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®; tabletki dojelitowe), w ramach leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi [1]. Populację pacjentów uwzględnioną w niniejszej analizie zawężono do dużych zaburzeń depresyjnych o ciężkim nasileniu (F32-2, F32-3, F33-2, F33-3 wg ICD-10), bez ograniczenia do konkretnej linii leczenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL), duloksetyna (produkt leczniczy Depratal®) może być również stosowana w leczeniu dorosłych pacjentów z bólem w obwodowej neuropatii cukrzycowej oraz w terapii zaburzeń lękowych uogólnionych [1].

Duloksetyna, po raz pierwszy w postaci preparatu Cymbalta® uzyskała dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w grudniu 2004 roku [44], a w Stanach Zjednoczonych, decyzją Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA), w sierpniu 2004 roku [45]. Produkt leczniczy Depratal®, będący preparatem generycznym zawierającym duloksetynę, został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej (NAR) w Polsce, dnia 27.06.2017 roku [1]. Na uwagę zasługuje fakt, że wskazania do stosowania duloksetyny w Stanach Zjednoczonych są znacznie szersze niż w Unii Europejskiej i obejmują oprócz leczenia dużych zaburzeń depresyjnych, bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, zaburzeń lękowych uogólnionych także leczenie fibromialgii oraz bólów mięśniowo-szkieletowych [45].

Duloksetyna to heterocykliczny lek przeciwdepresyjny, pochodna tiofenowa, prawoskrętny izomer optyczny, wyekstrahowany z racematu [21]. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, duloksetyna należy do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny [1]. Słabo

hamuje zwrotny wychwyty dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt [1], [17].

Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym [1].

Depratal® (duloksetyna) jest lekiem wydawanym na receptę i przeznaczonym do stosowania doustnego [1]. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca duloksetyny wynosi 60 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii.

Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie, należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę [1].

Szczegółowe informacje dotyczące grupy farmakoterapeutycznej, dawkowania, przeciwwskazań do stosowania, szczególnych środków ostrożności oraz pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Depratal® (duloksetyna), znajdują się w Aneksie (Rozdz. 9.1) do niniejszego opracowania.

Skuteczność kliniczna duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych w oparciu o dane z ChPL [1]

Duloksetynę oceniano w badaniu klinicznym, w którym wzięło udział 3158 pacjentów spełniających kryteria dużej depresji wg DSM-IV. Skuteczność duloksetyny w zalecanej dawce 60 mg raz na dobę, wykazano w trzech z trzech przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem podwójnego zaślepienia. W badaniach podawano ustaloną dawkę dorosłym pacjentom ambulatoryjnym z rozpoznaniem dużych zaburzeń depresyjnych. Ogólnie skuteczność duloksetyny w dawkach dobowych 60-120 mg wykazano łącznie w pięciu z siedmiu badań RCT kontrolowanych placebo, podwójnie zaślepionych.

Wykazano istotną statystycznie przewagę terapii duloksetyną nad placebo w zakresie:

- poprawy objawów depresji mierzonej całkowitą liczbą punktów w 17-punktowej Skali HAMD;
- zwiększenia liczby pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie i remisję choroby.

Jedynie u niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w tych kluczowych badaniach klinicznych występowała ciężka depresja (>25 punktów w skali HAMD na początku badania).

W badaniu dotyczącym zapobiegania nawrotom, pacjenci u których wystąpiła odpowiedź na 12-tygodniowe leczenie ostrych epizodów w warunkach badania otwartego z zastosowaniem duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę, zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo przez kolejne 6 miesięcy. W grupie pacjentów, którym podawano duloksetynę w dawce 60 mg raz na dobę wykazano:

- statystycznie istotną przewagę nad grupą placebo ($p=0,004$) pod względem zapobiegania nawrotom depresji - mierzonego czasem, jaki upłynął do wystąpienia nawrotu,
- częstość nawrotów podczas 6-miesięcznego okresu obserwacyjnego prowadzonego z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wynosiła 17% w grupie pacjentów leczonych duloksetyną i 29% w grupie pacjentów otrzymujących placebo.

W trwającym 52 tygodnie podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym wśród pacjentów z nawracającym dużym zaburzeniem depresyjnym, otrzymujących duloksetynę obserwowano:

- znaczące wydłużenie okresu bezobjawowego ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów przyporządkowanych losowo do grupy placebo;
- odpowiedź na leczenie duloksetyną w dawce od 60 do 120 mg na dobę u wszystkich pacjentów biorących wcześniej udział w fazie otwartej badania (od 28 do 34 tygodni);
- występowanie objawów depresji ($p<0,001$) u 14,4% pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z 33,1% pacjentów otrzymujących placebo [1].

Wyniki leczenia duloksetyną w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z depresją były oceniane w badaniu, w którym wykazano istotną statystycznie różnicę w zmniejszeniu liczby punktów w skali HAMD-17 u pacjentów otrzymujących duloksetynę w porównaniu z placebo. Tolerancja duloksetyny w dawce 60 mg raz na dobę u pacjentów w podeszłym wieku była podobna do obserwowanej u młodszych dorosłych osób [1].

Biorąc pod uwagę mechanizm działania oraz uzyskane wyniki badań klinicznych, duloksetyna może zaspokoić obecnie niezaspokojoną potrzebę dostępu pacjentów do skutecznej i dobrze tolerowanej terapii przeciwdepresyjnej, która obniża nasilenie objawów depresji, wydłuża czas remisji choroby oraz zapobiega jej nawrotom.

Poszerzenie gamy refundowanych leków przeciwdepresyjnych o duloksetynę, szczególnie w obliczu finansowania ze środków publicznych w Polsce z grupy SNRI jedynie wenlafaksyny, pozwoliłoby na zwiększenie możliwości indywidualnego doboru leku do potrzeb pacjenta, co jest zgodne z zaleceniami praktyki klinicznej.

4. KOMPARYTORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W trakcie podejmowania decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej - duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu, brano pod uwagę: ich dostępność w Polsce, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTMiT lub rekomendacje Prezesa AOTMiT w sprawie zasadności finansowania danego preparatu/schematu leczenia oraz stopień wykorzystania uwzględnionych produktów leczniczych/schematów leczenia w Polsce. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTMiT [72] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [73], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.

4.1. WYBÓR POTENCJALNYCH KOMPARYTORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH) STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

W pierwszym etapie, jako potencjalne komparatory dla duloksetyny stosowanej w leczeniu dorosłych chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu, przeanalizowano wszystkie leki antydepresyjne, czyli substancje czynne o kodzie ATC N06A dostępne w Polsce, zgodnie z Rejestrem Produktów Leczniczych [74]: agomelatynę, amitryptylinę, bupropion, citalopram, doksepinę, escitalopram, fluoksetynę, fluwoksaminę, klomipraminę, maprotylinę, mianserynę, milnacipran, mirtazapinę, moklobemid, opipramol, paroksetynę, reboksetynę, sertralinę, tianeptynę, trazadon, wenlafaksynę, wortioksetynę, wyciąg z ziela dziurawca.

Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku, w ramach przedłożonej analizy klinicznej należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [73]. Spośród wymienionych powyżej substancji czynnych dostępnych w Polsce, początkowo wybrano leki refundowane w Polsce, na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku, w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującym od dnia 1 listopada 2018 roku [46]:

- wenlafaksynę (inhibitor wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, SNRI);
- fluoksetynę, fluwoksaminę, paroksetynę, sertralinę (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, SSRI);
- agomelatynę (agonista melatonergiczny);

- amitryptylinę, klomipraminę (trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny);
- mianserynę (NaSSA);
- moklobemid (inhibitor monoaminooksydazy - IMAO);
- tianeptynę (lek zwiększający wychwyt zwrotny serotoniny);
- trazodon (inhibitory wychwyty serotoniny, blokujący receptor serotoninowy 5HT₂; SARI).

Spośród substancji czynnych refundowanych w Polsce w leczeniu zaburzeń psychicznych, a stosowanych w depresji, o ciężkim nasileniu, w pierwszej kolejności jako komparatory dla duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu wybrano preparaty charakteryzujące **się takim samym mechanizmem działania jak analizowana opcja terapeutyczna, tj. należące do grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI)**. Z uwagi na przynależność do tej samej grupy farmakoterapeutycznej, **wenlafaksyna** może być stosowana u pacjentów o takim samym profilu choroby jak duloksetyna. Za wyborem wenlafaksyny przemawia również fakt, że jest zarejestrowana w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych [41], a ponadto w części wytycznych praktyki klinicznej jest wymieniana jako alternatywna terapia we wnioskowanym wskazaniu [58], [59], [68], [69].

Jako dodatkowe komparatory dla duloksetyny wybrano preparaty **o częściowo podobnym mechanizmie działania (selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny; SSRI)**, wskazującym, że mogą być stosowane w podobnej grupie pacjentów jak interwencja wnioskowana. Wszystkie refundowane w Polsce preparaty, zawierające substancje czynne z grupy SSRI: fluwoksamina [43], fluoksetyna [38], paroksetyna [39], [40] i sertralina [42], posiadają w Charakterystykach Produktów Leczniczych wśród zarejestrowanych wskazań leczenie epizodów dużej depresji. Ponadto, zgodnie ze wszystkimi zidentyfikowanymi wytycznymi praktyki klinicznej, zarówno polskimi [49] jak i międzynarodowymi [56]-[69], leki z grupy SSRI (w tym fluwoksamina, fluoksetyna, paroksetyna i sertralina), stanowią standard leczenia zaburzeń depresyjnych (w tym dużych, ciężkich) i są uważane za najodpowiedniejsze dla większości pacjentów. Dodatkowym argumentem za wyborem powyższych komparatorów (wenlafaksyny, fluoksetyny, fluwoksaminy, paroksetyny, sertraliny) jest fakt, że w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Valdoxan® (agomelatyna) nie zakwestionowano doboru refundowanych komparatorów z grupy SSRI i SNRI **w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych**, a w opinii eksperta klinicznego prof. dr. hab. Marka Jaremy, SSRI i SNRI stanowią najskuteczniejszą opcję terapeutyczną w analizowanym wskazaniu [11].

W ostatnim etapie wyboru komparatorów, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [72], dokonano analizy rynku sprzedaży leków, zawierających substancje czynne: wenlafaksynę, fluwoksaminę, fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę, w celu wykluczenia preparatów najrzadziej wykorzystywanych w praktyce klinicznej. Analiza sprzedaży wykazała, że fluwoksamina jest lekiem najrzadziej wybieranym, o minimalnym udziale w rynku zarówno w odniesieniu do wartości refundacji jak i liczby wykorzystanych

zdefiniowanych dziennych dawek (ang. *defined daily dose*; DDD) względem wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny oraz sertraliny i na tej podstawie została odrzucona jako potencjalny, dodatkowy komparator dla duloksetyny (Tabela 13).

Tabela 13. Udział w sprzedaży i kwoty refundacji dla poszczególnych substancji czynnych rozpatrywanych jako komparatory dla duloksetyny [70], [71].

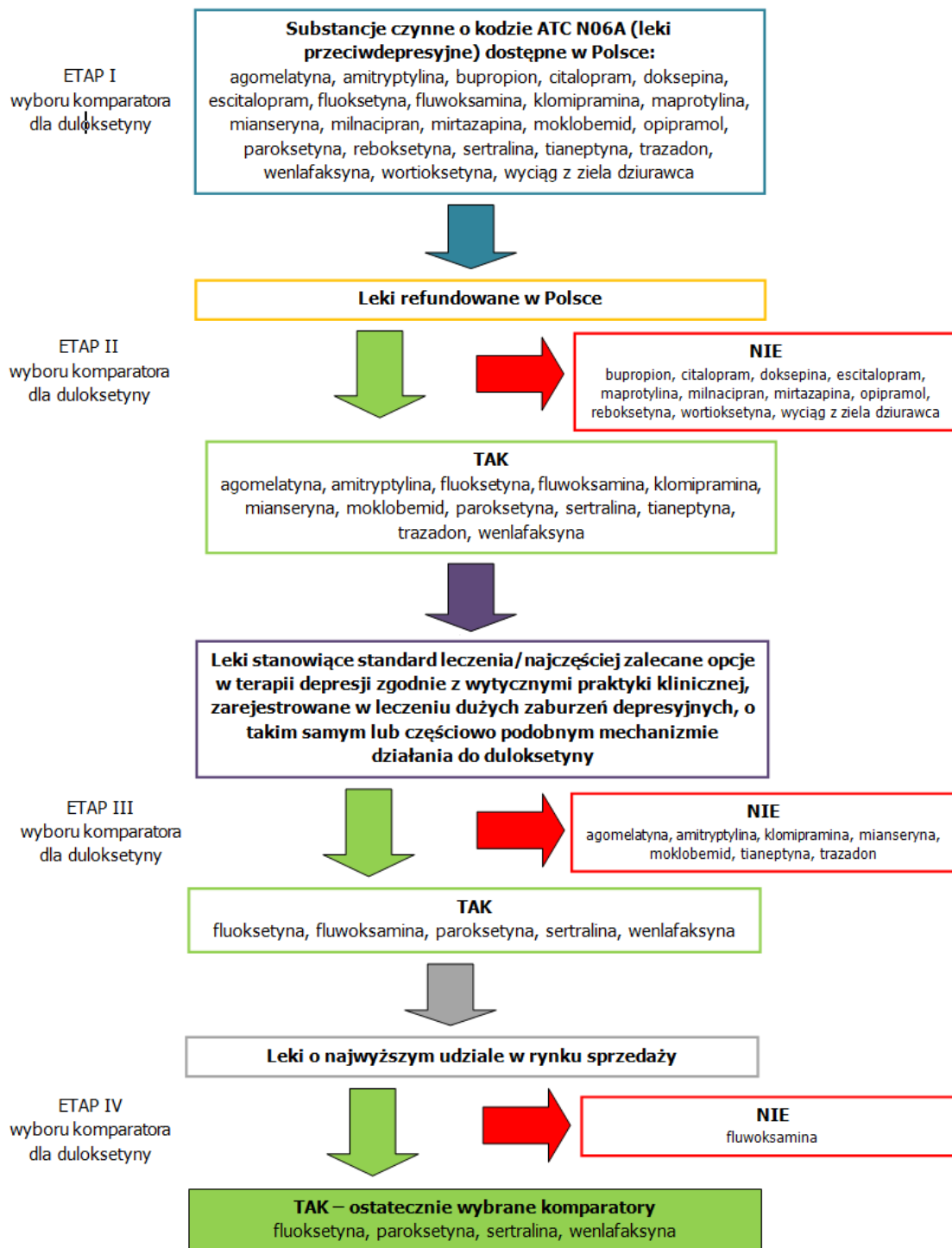
Substancja	DDD		Kwota refundacji		Udział DDD		Udział kwoty ref.	
	2017 r	I-VII.2018	2017 r	I-VII.2018	2017 r	I-VII.2018	2017 r	I-VII.2018
Fluwoksamina	1 530 022	942 990	628 239 zł	386 259 zł	0,82%	0,80%	0,88%	0,89%
Wenlafaksyna	43 860 976	27 447 840	27 472 246 zł	15 917 890 zł	23,38%	23,34%	38,57%	36,76%
Sertralina	84 697 248	54 166 413	25 573 974 zł	16 322 706 zł	45,14%	46,06%	35,91%	37,69%
Paroksetyna	27 480 570	16 754 400	8 368 652 zł	5 100 782 zł	14,65%	14,25%	11,75%	11,78%
Fluoksetyna	30 068 870	18 287 985	9 180 272 zł	5 578 723 zł	16,02%	15,55%	12,89%	12,88%

DDD – zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*).

Podsumowując, zgodnie ze schematem przedstawionym na Rysunek 3, na interwencje alternatywne (komparatory) do porównania z produktem leczniczym Depratal® (duloksetyna), stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu, zarówno w analizie klinicznej, ekonomicznej jak i analizie wpływu na budżet, wybrano następujące substancje czynne:

- wenlafaksynę - jako podstawowy komparator, **ze względu na taki sam mechanizm działania**, finansowanie ze środków publicznych w Polsce oraz wytyczne praktyki klinicznej;
- fluoksetynę, paroksetynę, sertralinę - jako dodatkowe komparatory - ze względu na finansowanie ze środków publicznych w Polsce, taki sam/zbliżony mechanizm działania, wytyczne praktyki klinicznej oraz udział w rynku sprzedaży leków.

Szczegółowe charakterystyki komparatorów przedstawiono Aneksie, w Rozdziale 9.1.



Rysunek 3. Schemat przedstawiający poszczególne etapy wyboru komparatorów dla duloksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu.

5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia chorych z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
 - ocena odpowiedzi na leczenie,
 - remisja choroby i czas do uzyskania remisji choroby,
 - zmiana wyniku w jakichkolwiek skalach służących do oceny nasilenia objawów depresji, wpływu depresji na życie codzienne i oceny efektów terapii, m.in.: HAMD, MADRS, CGI-I, CGI-S, PGI-I, HAMA, SSI, HADS, BDI, QIDS-SR; PHQ-9,
 - czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
 - stosowanie się do zaleceń lekarza,
 - konieczność hospitalizacji/dodatkowych wizyt w placówkach służby zdrowia w związku z nasilonymi objawami choroby,
 - ocena jakości snu,
- zmiana jakości życia (ang. *quality of life*; QoL) oceniana za pomocą różnych skal, np. SF-36, QLDS;
- w zakresie profilu bezpieczeństwa - ryzyko wystąpienia:
 - działań/ zdarzeń niepożądanych ogółem,
 - poszczególnych działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - ciężkich [ang. *serious*] działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
 - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/ zdarzeń niepożądanych,
 - zgonu z powodu działań/zdarzeń niepożądanych.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU CHORYCH Z DUŻYMI ZABURZENIAMI DEPRESYJNYMI

6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I TARYFIKACJI

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej (duloksetyny) oraz komparatorów (interwencji alternatywnych

stosowanych w analizowanym wskazaniu), stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana (duloksetyna) oraz komparatory, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (listopad 2018).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTMiT
	Rady Konsultacyjnej przy AOTMiT	Rady Przejrzystości przy AOTMiT	
Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	<p>Negatywna opinia nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010 r. [76]. Rada Konsultacyjna uznała za niezasadne zakwalifikowanie leku Cymbalta® (duloxetine hydrochloride) w leczeniu epizodów dużej depresji oraz zaburzeń lękowych uogólnionych, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, przekonywujących danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania duloksetyny w leczeniu depresji, natomiast w leczeniu zaburzeń lękowych, duloksetyna nie jest skuteczniejsza od stosowanych obecnie leków.</p> <p>Negatywna opinia nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. [77]. Rada Konsultacyjna zarekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych duloksetyny (Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Efektywność kliniczna duloksetyny nie różni się w sposób istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, jej stosowanie związane jest ze znaczącym ryzykiem poważnych działań niepożądanych, a postulowany dodatkowy efekt przeciwlękowy i przeciwbólowy leku nie znalazł potwierdzenia w przedstawionych analizach. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty oraz nieuwzględnienie we wniosku wszystkich zarejestrowanych dla tego leku wskazań, Rada Konsultacyjna nie rekomenduje finansowania duloksetyny ze środków publicznych.</p>	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]
Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]
Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]
Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]
Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]	Brak opinii [75]

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Rada Konsultacyjna przy AOTMiT wydała w 2010 [76] oraz w 2009 [77] roku negatywne opinie dotyczące zasadności finansowania ze środków publicznych duloksetyny (produkt leczniczy Cymbalta®) w leczeniu epizodów dużej depresji, przy czym nie odniosła się do ciężkości choroby. W uzasadnieniu decyzji podkreślono, że efektywność kliniczna duloksetyny nie różniła się w sposób

istotny od innych leków przeciwdepresyjnych, a jej stosowanie związane było ze znaczącym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych [76], [77].

Żadna z substancji czynnych, stanowiących komparatory dla duloksetyny nie otrzymała rekomendacji Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości oraz Prezesa AOTMiT we wskazaniu obejmującym leczenie dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Brak stanowisk wynika z faktu, że wenlafaksyna, fluoksetyna, paroksetyna oraz sertralina są od wielu lat refundowane ze środków publicznych w Polsce, w leczeniu chorób psychicznych lub upośledzeń umysłowych.

6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych agencji oceny technologii medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (duloksetyna, tabletki dojelitowe) oraz komparatorów (wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny i sertraliny), stosowanych w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, w szczególności o ciężkim nasileniu. Decyzje światowych agencji oceny technologii medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (listopad 2018).

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	<p>Pozytywna opinia [79] PBAC zalecił finansowanie duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, w oparciu o minimalizację kosztów w porównaniu z wenlafaksyną, z uwzględnieniem równoważnych dawek: 60 mg dla duloksetyny i 150 mg dla wenlafaksyny.</p> <p>Negatywna opinia [80] PBAC wydał negatywną opinię, z uwagi na brak dowodów, że duloksetyna nie jest gorsza od komparatora pod względem skuteczności oraz z powodu niepewności co do jej bezpieczeństwa względem komparatora.</p>	<p>Marzec 2008</p> <p>Lipiec 2007</p>
	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	<p>Pozytywna opinia [81] PBAC nie miał zastrzeżeń do decyzji Sekretariatu o uwzględnieniu w wykazie nowej postaci wenlafaksyny (chlorowodoru wenlafaksyny o zmodyfikowanym uwalnianiu), w celu ułatwienia dostosowywania dawki pacjentom w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.</p>	Marzec 2005
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [78]	-
	Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [78]	-
	Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [78]	-
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	<p>Negatywna rekomendacja [83] CADTH nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych duloksetyny, w leczeniu pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Powodem decyzji jest niewystarczająca ilość dowodów wskazujących na przewagę duloksetyny nad tańszymi komparatorami z grupy SSRI (np. fluoksetyną, paroksetyną, sertralina). Komitet rozważył, że duloksetyna powinna być refundowana w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii SSRI. Jednakże nie istnieją wystarczające dowody z randomizowanych badań klinicznych, wskazujące, że duloksetyna jest skuteczniejsza niż tańsze leki alternatywne u pacjentów, u których początkowe leczenie nie powiodło się.</p>	Lipiec 2008
	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Brak opinii [82]	-
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [82]	-
	Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [82]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [82]	-
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [84]	-
	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Brak opinii [84]	-
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [84]	-
	Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [84]	-
	Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [84]	-
		Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [86] SMC akceptuje ograniczone stosowanie duloksetyny (produktu leczniczego Cymbalta®) w leczeniu pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi zgodnie z istniejącymi wytycznymi (tzn. u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja początkowych opcji terapeutycznych). Na podstawie ograniczonych, dostępnych danych porównawczych, duloksetyna wydaje się charakteryzować podobną skutecznością w stosunku do innych leków przeciwdepresyjnych w tej linii leczenia, przy podobnym koszcie terapii.
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Brak opinii [85]	-
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [85]	-
	Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [85]	-
	Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [85]	-
		Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	Brak opinii [87]
<i>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)</i>	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Brak opinii [87]	-
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [87]	-
	Paroksetyna	Brak opinii [87]	-

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	[Dodatkowy komparator]		
	Sertralina [Dodatkowy komparator]	Brak opinii [87]	-
Haute Autorité de Santé (HAS)	Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]	Pozytywna opinia [88] HAS rekomenduje finansowanie duloksetyny (produktu leczniczego Cymbalta®) ze środków publicznych, w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych.	Marzec 2016
		Pozytywna opinia [89] HAS rekomenduje finansowanie duloksetyny (produktu leczniczego Cymbalta®), ze środków publicznych w leczeniu zarejestrowanych wskazań (w tym dużych zaburzeń depresyjnych).	Marzec 2007
	Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]	Pozytywna opinia [91], [90] HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wenlafaksyny (produkt leczniczy VENLAFAXINE ARROW GENERIQUES® 37,5 mg, 75 mg, 150 mg) we wskazaniach obejmujących między innymi leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji dla dawki 150 mg: 65%. Pozytywna opinia [92] HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wenlafaksyny (produkt leczniczy EFFEXOR LP® 37,5 mg, 75 mg) w zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących między innymi leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%. Pozytywna opinia [93] HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wenlafaksyny (produkt leczniczy VENLAFAXINE ABBOTT® 150 mg, 225 mg) w zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących między innymi leczenie i prewencję dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%. Pozytywna opinia [94] HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wenlafaksyny (produkt leczniczy EFFEXOR LP® 37,5 mg, 75 mg) w zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących między innymi leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%. Pozytywna opinia [95], [96], [97], [98] HAS rekomenduje finansowanie ze środków publicznych wenlafaksyny (produkt leczniczy EFFEXOR® 25 mg, 50 mg, EFFEXOR LP® 37,5 mg, 75 mg) w zarejestrowanych wskazaniach, obejmujących między innymi leczenie dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.	Maj - lipiec 2018 Czerwiec 2017 Kwiecień 2014 Październik 2013 Kwiecień 2002, styczeń, maj 2004, maj 2007

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
	Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]	<p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [99]</p> <p>HAS podtrzymuje pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych fluoksetyny (produkt leczniczy Prozac®) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych pacjentów oraz rozszerza finansowanie terapii o osoby w wieku 12 lat i starsze, po niepowodzeniu co najmniej 8 sesji psychoterapii. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [100], [101]</p> <p>HAS podtrzymuje pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych fluoksetyny (produkt leczniczy Prozac®) w leczeniu między innymi pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [102]</p> <p>HAS wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych fluoksetyny (produkt leczniczy Derotax® 20 mg) w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [103], [104]</p> <p>HAS wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych fluoksetyny (produkt leczniczy Divarius® 20 mg) w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [105]</p> <p>HAS podtrzymuje finansowanie ze środków publicznych fluoksetyny w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych, pod warunkiem ścisłej zgodności z zarejestrowanymi wskazaniami, dawkowaniem i czasem stosowania. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	<p style="text-align: center;">Listopad 2017</p> <p style="text-align: center;">Wrzesień 2007, lipiec 2014</p> <p style="text-align: center;">Marzec 2013</p> <p style="text-align: center;">Styczeń 2003, kwiecień 2008</p> <p style="text-align: center;">Grudzień 2002</p>
	Paroksetyna [Dodatkowy komparator]	<p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [106]</p> <p>HAS wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych paroksetyny (produkt leczniczy Divarius® 20 mg) w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p> <p style="text-align: center;">Pozytywna opinia [107], [108]</p> <p>HAS wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych paroksetyny (produkt leczniczy Paroxetine MYLAN® 20 mg, Deroxat® 20 mg) w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych.</p>	<p style="text-align: center;">Luty 2018</p> <p style="text-align: center;">Luty 2017</p>

Agencja	Rodzaj interwencji	Decyzja	Data wydania decyzji
		<p>Pozytywna opinia [109], [110] HAS wydał pozytywną opinię w sprawie finansowania ze środków publicznych paroksetyny (produkt leczniczy Deroxat® 20 mg, Divarius® 20 mg) w leczeniu między innymi dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Marzec 2013
	<p>Sertralina [Dodatkowy komparator]</p>	<p>Pozytywna opinia [111] HAS podtrzymuje pozytywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych sertraliny (produkt leczniczy Zoloft® 20, 50 mg) w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Marzec 2013
		<p>Pozytywna opinia [112] HAS podtrzymuje pozytywną opinię dotyczącą finansowania ze środków publicznych sertraliny (produkt leczniczy Zoloft® 20, 50 mg) w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych. Proponowany poziom refundacji: 65%.</p>	Grudzień 2005
<p><i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i></p>	<p>Duloksetyna [Interwencja wnioskowana]</p>	Brak opinii [113]	-
	<p>Wenlafaksyna [Podstawowy komparator]</p>	Brak opinii [113]	-
	<p>Fluoksetyna [Dodatkowy komparator]</p>	Brak opinii [113]	-
	<p>Paroksetyna [Dodatkowy komparator]</p>	Brak opinii [113]	-
	<p>Sertralina [Dodatkowy komparator]</p>	Brak opinii [113]	-

Australijska agencja PBAC, w marcu 2008 roku wydała pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania ze środków publicznych duloksetyny w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, przy założeniu minimalizacji kosztów z wenlafaksyną [79]. Francuska HAS wydała pozytywne opinie w 2007 [89] i 2016 [88] roku, dotyczące refundacji duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu. Również szkocka agencja SMC w sierpniu 2005 roku, pozytywnie ustosunkowała się do stosowania duloksetyny w leczeniu pacjentów z dużymi epizodami depresyjnymi (w przypadku niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji początkowego leczenia) [86]. Żadna z powyższych agencji HTA nie odniosła się do ciężkości nasilenia objawów MDD, w ramach przeprowadzonej oceny.

Z kolei kanadyjska agencja CADTH w lipcu 2008 roku negatywnie odniosła się do refundacji duloksetyny we wnioskowanym wskazaniu, z uwagi na niewystarczającą ilość dowodów dotyczących przewagi nad innymi komparatorami z grupy SSRI [83]; jednocześnie zaznaczono, że duloksetyna może być stosowana w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu terapii SSRI.

W odniesieniu do stosowania komparatorów w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, PBAC wydał pozytywną rekomendację finansową dla wenlafaksyny [81], natomiast HAS dla wenlafaksyny [90]-[98], fluoksetyny [99]-[105], paroksetyny [106]-[110] oraz sertraliny [111]-[112]. Żadna z powyższych agencji HTA nie odniosła się do ciężkości nasilenia objawów MDD, w ramach przeprowadzonej oceny.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Charakterystyka Produktu Leczniczego Depratal® (duloksetyna), tabletki dojelitowe 30 mg, 60 mg.
- [2] Osińska M, Kazberuk A, Celińska-Janowicz K i wsp. Depresja – choroba cywilizacyjna XXI wieku. *Geriatrics* 2017; 11:123-129.
- [3] Minister Zdrowia. Program Polityki Zdrowotnej. Program zapobiegania depresji w Polsce na lata 2016-2020. Warszawa 2016 (aktualizacja 2018).
- [4] Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwots M (red.). *The Merck manual. Podręcznik diagnostyki i terapii*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2008.
- [5] Łojko D, Suwalska A, Rybakowski J. Dwubiegunowe zaburzenia nastroju i zaburzenia depresyjne w klasyfikacji DSM-5. *Psychiatria Polska* 2014; 48(2):245-260.
- [6] Bałkowiec-Iskra E, Ryszewska-Pokraśniewicz B, Cessak G. Rola farmakoterapii i psychoterapii w leczeniu zaburzeń depresyjnych. *Psychiatria po Dyplomie* 2013; grudzień: 41-45.
- [7] Dudek D. Optymalizacja leczenia depresji. *Psychiatria po Dyplomie* 2013; październik: 27-32.
- [8] Jarema [Red]. *Depresja w praktyce lekarza rodzinnego*. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań 2016.
- [9] Pav M, Kovaru H, Fiserova A i wsp. Neurobiological Aspects of Depressive Disorder and Antidepressant Treatment: Role of Glia. *Physiol Res*. 2008; 57: 151-164.
- [10] International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision, Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. WHO. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>, (październik 2018).
- [11] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Wydział Oceny Technologii Medycznych. Wniosek o objęcie refundacją leku Valdoxan (agomelatyna) we wskazaniu: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych z widocznymi w obrazie klinicznym objawami zaburzeń snu lub lęku lub anhedonii. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4350-2014. 2014.
- [12] Skala Depresji Hamiltona <http://www.jamyoni.org.pl/pl/Autodiagnoza/Skala-depresji-Hamiltona> (listopad 2018)
- [13] Skala Becka <http://www.depresja.c10.pl/skalabecka.php> (listopad 2018).
- [14] Skala Becka formularz wraz z interpretacją wyników http://centrum-psychologiczne.com/files/files/Skala_Depresji_Beck_a_word.pdf (listopad 2018).
- [15] Skala CGI <https://www.psywellness.com.sg/docs/CGI.pdf> (listopad 2018).
- [16] Skala PGI http://www.chiro.org/LINKS/OUTCOME/Patients_Global_Impression_of_Change.pdf (listopad 2018).
- [17] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613.
- [18] Pinto-Meza A, Serrano-Blanco A, Penarrubia MT i wsp. Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone? *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):738-742.
- [19] Skala Montgomery-Asberg <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/montgomery-asberg-depression-rating-scale> (listopad 2018).
- [20] Sobów T. Właściwości farmakologiczne i zastosowanie kliniczne duloksetyny. *Psychiatr. Psychol. Kin*. 2015; 15(4): 195-201.
- [21] Łoza B. Dlaczego warto wybrać duloksetynę? *Neuropsychiatria. Przegląd Kliniczny* 2017;9(1):6-11.
- [22] Łoza B. Pierwszy wybór we współczesnej depresji. *Medycyna Faktów* 2016; 9(2): 115-121.
- [23] Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K i wsp. *Longo: Interna Harrisona, tom II, wydanie czternaste; pod. red. J. Juszczyka, J. Kusia, A. Prusińskiego; Wydawnictwo Czelej Sp. z o.o.; Lublin 2001.*
- [24] Fan AZ, Strine TW, Huang Y. Self-rated depression and physician-diagnosed depression and anxiety in Florida adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2006. *Prev Chronic Dis*. 2009;6(1):A10.
- [25] WHO. *Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates*. 2017.
- [26] World Federation of Mental Health. *Depression: A global crisis. World Mental Health Day , October 2012.* http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf (listopad 2018).

- [27] Lizak D, Drąg J, Goździalska A i wsp. Depresja jako przykład destrukcyjnego wpływu obniżonego nastroju na sferę bio-psycho-społeczną człowieka. [w] Działania opiekuńcze w profilaktyce i terapii, Wyd. Oficyna Wydawnicza AFM 2014, Ed. Goździalska, Jaśkiewicz, Dębska; 19-26.
- [28] Drózdź W, Wojnar M, Araszkiwicz A i wsp. The study of the prevalence of depressive disorders in primary care patients in Poland. *Wiad Lek.* 2007;60(3-4):109-113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726860> (listopad 2018).
- [29] Światowa Organizacja Zdrowia, Polskie Towarzystwo Suicydologiczne. Zapobieganie samobójstwom. Poradnik dla lekarzy pierwszego kontaktu. Genewa-Warszawa 2003.
- [30] Osińska M, Kazberuk A, Celińska-Janowicz K i wsp. Depresja – choroba cywilizacyjna XXI wieku. *Geriatrics* 2017; 11:123-129.
- [31] Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013; 34: 119–138.
- [32] Kiejna A, Piotrowski P, Adamowski T i wsp. Rozpowszechnienie wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków z odniesieniem do płci i struktury wieku. *Psychiatr. Pol.* 2015; 49(1):15-27.
- [33] Lim GY, Tam WW, Lu Y i wsp. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. *Scientific Reports* (2018) 8:2861.
- [34] Uczelnia Łazarskiego. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. Depresja – analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. 2014.
- [35] Borowicz M, Rybka M. Wybrane aspekty jakości życia pacjentów z depresją. *Innowacje w Pielęgniarstwie i Naukach o Zdrowiu* 2016; 1(1).
- [36] Brenes GA. Anxiety, Depression, and Quality of Life in Primary Care Patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007;9(6): 437-443.
- [37] Ishak WW, Mirocha J, James D i wsp. Quality of Life in Major Depressive Disorder Before/After Multiple Steps of Treatment and One-year Follow-up. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 131(1): 51–60.
- [38] Charakterystyka Produktu Leczniczego Seronil (fluoksetyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/25n_Seronil_10mg_tabl_powl.pdf (listopad 2018).
- [39] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xetanor (paroksetyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/Xetanor_tablpowl_20mg.pdf (listopad 2018).
- [40] Charakterystyka Produktu Leczniczego Paroxetine Aurobindo http://leki.urpl.gov.pl/files/29_Paroxetine_Aurobindo_tabl_20mg.pdf (listopad 2018).
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Venlectine (wenlafaksyna) http://leki.urpl.gov.pl/files/Venlectine_kapstwarde_3dawki.pdf (listopad 2018).
- [42] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zotal (sertralina) http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zotal_tab_powl_50.pdf (listopad 2018).
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fevarin (fluwoksamina) http://leki.urpl.gov.pl/files/Fevarin_tablpowl_100mg.pdf (listopad 2018).
- [44] EMA, information about Cymbalta <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cymbalta> (listopad 2018)
- [45] FDA, information about Cymbalta <https://www.drugs.com/history/cymbalta.html> (listopad 2018).
- [46] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2018 roku. https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia_1.11.2018.pdf/e525f426-4a55-210c-be7a-856d9a9ac59b (listopad 2018).
- [47] https://edraurban.pl/ssl/book-sample-file/zaburzenia-depresyjne-dsm-5-selections/pdf/zaburzenia_depresyjne_dsm-5.pdf (listopad 2018).
- [48] <http://www.lykeion.edu.pl/artykuly-psychologiczne/depresja.pdf> (listopad 2018).
- [49] Piotrowski P, Gondek TM, Rymaszewska J i wsp. Guidelines of the Polish Psychiatric Association – Wrocław Division, the Polish Society of Family Medicine and the College of Family Physicians in Poland for diagnosis and treatment of depressive disorders in primary health care. *Family Medicine & Primary Care Review* 2017; 19(3): 335–346.

- [50] Wytyczne https://wytyczne.org/wp-content/uploads/2018/09/WYTYCZNE-DEPRESJA_05.10.2018_NIL_konsultacje.pdf (listopad 2018)
- [51] American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Wyd. 5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, s. 162–165.
- [52] Dudek D. Leczenie epizodu depresyjnego. *Farmakoterapia w psychiatrii i neurologii* 2007; 1:11-15.
- [53] Patejuk-Mazurek I. Wybrane leki przeciwdepresyjne i o działaniu przeciwłękowym— praktyczne wskazówki stosowania i opisy przypadków. *Psychiatria* 2017;14(3): 135-142.
- [54] Borzym A, Michalak G. Depresja u osób starszych. *Medycyna po dyplomie* 2018; 27(2): 56-63.
- [55] Murawiec S. Depresja w praktyce lekarza rodzinnego. *Lekarz Rodzinny* 2012; 5: 460-465.
- [56] Bauer M, Pfennig A, Severus E i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 334–385.
- [57] Bauer M, Severus E, Kohler S i wsp. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 76–95.
- [58] American Psychiatric Association (APA). Practice guidelines for the treatment of patients with major depressive disorder. <https://www.guidelinecentral.com/summaries/practice-guideline-for-the-treatment-of-patients-with-major-depressive-disorder-third-edition/#section-432> (listopad 2018).
- [59] Avasthi A, Grover S. Clinical Practice Guidelines for Management of Depression in Elderly <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5840909/> (listopad 2018).
- [60] Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS i wsp. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry /La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016; 61(9) 540-560.
- [61] Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D i wsp. Nonpharmacologic Versus Pharmacologic Treatment of Adult Patients With Major Depressive Disorder: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164(5):350-359. <http://annals.org/aim/fullarticle/2490527/nonpharmacologic-versus-pharmacologic-treatment-adult-patients-major-depressive-disorder-clinical> (listopad 2018)
- [62] Cleare A, Pariante CM, Young AH i wsp. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology* 2015; 29(5) 459–525.
- [63] Malhi GS, Bassett D, Boyce P i wsp. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015; 49(12) 1-185.
- [64] Ministry Of Health, Social Services And Equality. Clinical Practice Guidelines In The Spanish NHS. Clinical Practice Guideline on the Management of Depression in Adults. 2014.
- [65] Psychiatria. Wciórka J, Pużyński S, Rybakowski J. (red.). Tom 3: Metody leczenia, Zagadnienia etyczne, prawne, publiczne, społeczne. Elsevier Urban & Partner, 2010, s. 65-123, 199-204.
- [66] Campo JV, Young J, Lungociu N i wsp. Management of Depression in Adults. The Ohio State University Wexner Medical Center 2016.
- [67] NICE guideline. Depression in adults: recognition and management. Updated version 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90> (listopad 2018).
- [68] American Psychiatric Association. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3 rd edition, 2010.
- [69] The Management of Major Depressive Disorder Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline For The Management Of Major Depressive Disorder, version 3, 2016.
- [70] Komunikaty DGL NFZ dotyczące wartości refundacji leków. www.nfz.gov.pl; <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/> (listopad 2018).
- [71] WHO DDD/ATC Index. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (listopad 2018).

- [72] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) z 2016 roku. http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (listopad 2018).
- [73] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20120000388> (listopad 2018).
- [74] Rejestr Produktów Leczniczych <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/#results> (listopad 2018).
- [75] Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), <http://www.aotm.gov.pl/www/> <http://bipold.aotm.gov.pl/> (listopad 2018).
- [76] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 62/19/2010 z dnia 7 września 2010r. [http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R48-2010-Duloksetyna%20\(Cymbalta\)/Stanowisko_RK_AOTM_62_19_2010_duloksetyna_Cymbalta.pdf](http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R48-2010-Duloksetyna%20(Cymbalta)/Stanowisko_RK_AOTM_62_19_2010_duloksetyna_Cymbalta.pdf) (listopad 2018)
- [77] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 7/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r. http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/Rada/stanowisko_RK_7_3_19_2009_duloksetyna_Cymbalta.pdf (listopad 2018)
- [78] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home> (listopad 2018).
- [79] PBAC duloxetine <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2008-03/positive-recommendations> (listopad 2018).
- [80] PBAC duloxetine <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-duloxetine-mar08> (listopad 2018).
- [81] PBAC <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/positive-recommendations> (listopad 2018).
- [82] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <https://www.cadth.ca/about-cadth/what-we-do/products-services/cdr/reports> (listopad 2018).
- [83] CADTH duloxetine https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Cymbalta-MDD_August-14-2008.pdf (listopad 2018).
- [84] NICE <https://www.nice.org.uk> (listopad 2018).
- [85] SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/> (listopad 2018).
- [86] SMC duloxetine https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1591/duloxetine__cymbalta___195-05_.pdf (listopad 2018)
- [87] AWMSG <http://www.awmsg.org/> (listopad 2018).
- [88] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12334_CYMBALTA_PIC_RI_Avis2_CT12334.pdf (listopad 2018).
- [89] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/cymbalta_ct_2319.pdf (listopad 2018).
- [90] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17011_VENLAFAXINE%20ARROW%20LP%20150%20mg_QD_INS_AVIS1_CT17011.pdf (listopad 2018).
- [91] HAS [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16909_VENLAFAXINE%20ARROW%20GENERIQUES%20LP_QD_INS_AVIS1_CT16909%20\(2\).pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16909_VENLAFAXINE%20ARROW%20GENERIQUES%20LP_QD_INS_AVIS1_CT16909%20(2).pdf) (listopad 2018)
- [92] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16125_EFFEXOR_LP_PIS_RI_Avis2_CT16125.pdf (listopad 2018)
- [93] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13529_VENLAFAXINE_ABBOTT_QD_INS_Avis1_CT13529.pdf (listopad 2018).
- [94] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12473_EFFEXOR_RI_PIS_Avis2_CT12473.pdf (listopad 2018).
- [95] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct020976.pdf> (listopad 2018).
- [96] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031509.pdf> (listopad 2018).
- [97] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031575.pdf> (listopad 2018).
- [98] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3829_effexor_.pdf (listopad 2018).

- [99] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16146_PROZAC_PIS_RI_Avis1_CT16146.pdf (listopad 2018).
- [100] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4548_prozac_.pdf (listopad 2018).
- [101] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/prozac_version_anglaise_ct12163_12152.pdf (listopad 2018).
- [102] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/deroxat_avis1_ri_ct10313_2013-04-22_11-21-7_690.pdf (listopad 2018).
- [103] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031355.pdf> (listopad 2018).
- [104] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5331_divarius_.pdf (listopad 2018).
- [105] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031346.pdf> (listopad 2018).
- [106] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16680_DIVARIUS_PIS_RI_Avis2_CT16680.pdf (listopad 2018).
- [107] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16002_PAROXETINE_MYLAN_OD_INS_Avis1_CT16002.pdf (listopad 2018).
- [108] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15093_DEROXAT_PIS_RI_Avis1_CT15093.pdf (listopad 2018).
- [109] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-04/deroxat_avis1_ri_ct10313_2013-04-22_11-21-7_690.pdf (listopad 2018).
- [110] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12644_DIVARIUS_avis2_RI_CT12644.pdf (listopad 2018).
- [111] HAS https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/zoloft_ct_7400.pdf (listopad 2018).
- [112] HAS <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032419.pdf> (listopad 2018).
- [113] SBU <https://www.sbu.se/en/> (listopad 2018).

8. SPIS TABEL, RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zaburzeń depresyjnych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [10].	12
Tabela 2. Kryteria diagnostyczne depresji.	13
Tabela 3. Liczba przypadków depresji w zależności od regionu geograficznego, na podstawie danych WHO [25].	23
Tabela 4. Chorobowość dużych epizodów depresyjnych (definiowanych na podstawie kryteriów DMS-IV/ <i>Composite International Diagnostic Interview</i>) w 18 krajach, biorących udział w ankiecie przeprowadzonej przez WHO [31].	24
Tabela 5. Rozpowszechnienie (%) wybranych zaburzeń psychicznych w populacji dorosłych Polaków, na podstawie badania EZOP [32].	25
Tabela 6. Dane dotyczące występowania dużej depresji w wybranych populacjach na podstawie badania EZOP Polska [3].	25
Tabela 7. Najważniejsze dane dotyczące udzielanych świadczeń oraz koszty leczenia depresji w Polsce, na podstawie danych z Raportu opublikowanego w 2014 roku przez Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Uczelni Łazarskiego [34].	28
Tabela 8. Najniższe, potencjalnie efektywne klinicznie dawki leków przeciwdepresyjnych [49].	33
Tabela 9. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi, w zależności od grupy terapeutycznej [63].	33
Tabela 10. Opis wybranych skal stosowanych do oceny nasilenia objawów depresji.	35
Tabela 11. Wykaz leków refundowanych w Polsce w leczeniu depresji [46].	37
Tabela 12. Zestawienie zidentyfikowanych najnowszych wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych), opublikowanych po 2010 roku, dotyczących leczenia zaburzeń depresyjnych (stan na październik 2018).	46
Tabela 13. Udział w sprzedaży i kwoty refundacji dla poszczególnych substancji czynnych rozpatrywanych jako komparatory dla duloksetyny [70], [71].	63
Tabela 14. Oceniana interwencja wnioskowana (duloksetyna) oraz komparatory, w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej (RK), Rady Przejrzystości (RP) przy AOTMiT i/lub Rekomendacji Prezesa AOTMiT, dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (listopad 2018).	66
Tabela 15. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi (listopad 2018).	68
Tabela 16. Charakterystyki Produktów Leczniczych: duloksetyny (produkt leczniczy Depratal®) oraz wenlafaksyny (produkt leczniczy Venlectine®).	80
Tabela 17. Charakterystyki Produktów Leczniczych: fluoksetyna (produkt leczniczy Seronil®), paroksetyna (produkt leczniczy Xetanol®).	91
Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego: sertralina (Zotral®).	100

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat przedstawiający diagnostykę pacjentów z zaburzeniami nastroju i podejrzeniem depresji lub dystymii, zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Psychiatrycznego z 2017 roku [49].	21
Rysunek 2. Wskazówki dotyczące wyboru farmakoterapii dla pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, opracowane przez Polskie Towarzystwo Psychiatryczne w 2017 roku [49].	34
Rysunek 3. Schemat przedstawiający poszczególne etapy wyboru komparatorów dla duloksetyny w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi, o ciężkim nasileniu.	64

9. ANEKS

9.1. CHARAKTERYSTYKI PRODUKTÓW LECZNICZYCH

W tabelach poniżej zestawiono informacje z Charakterystyk Produktów Leczniczych (ChPL) dla technologii wnioskowanej (Depratal[®], duloksetyna) oraz wybranych komparatorów: wenlafaksyny, fluoksetyny, paroksetyny, sertraliny, stosowanych w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych pacjentów.

Tabela 16. Charakterystyki Produktów Leczniczych: duloksetyny (produkt leczniczy Depratal[®]) oraz wenlafaksyny (produkt leczniczy Venlectine[®]).

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal [®]) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine [®]) [41] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06AX21	Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdepresyjne. Kod ATC: N06A X16
Mechanizm działania	<p style="text-align: center;"><u>Mechanizm działania</u></p> <p>Duloksetyna jest inhibitorem zwrotnego wychwyty serotoniny (5-HT) i noradrenaliny (NA). Słabo hamuje zwrotny wychwyt dopaminy, nie wykazuje istotnego powinowactwa do receptorów histaminowych, dopaminergicznych, cholinergicznych i adrenergicznych. Duloksetyna zależnie od dawki powoduje zwiększenie zewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny i noradrenaliny w różnych obszarach mózgu u zwierząt.</p> <p style="text-align: center;"><u>Rezultat działania farmakodynamicznego</u></p> <p>Duloksetyna powodowała normalizację progu bólowego w badaniach przedklinicznych z wykorzystaniem różnych modeli bólu neuropatycznego i bólu wywołanego procesem zapalnym oraz zmniejszała nasilenie zachowań związanych z bólem w modelu ciągłego bólu. Uważa się, że mechanizm hamowania bólu przez duloksetynę polega na wzmaganiu aktywności zstępujących szlaków hamowania bólu w ośrodkowym układzie nerwowym.</p>	<p>Uważa się, że mechanizm przeciwdepresyjnego działania wenlafaksyny u ludzi związany jest ze zwiększeniem aktywności neurotransmiterów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Badania przedkliniczne wykazały, że wenlafaksyna oraz jej główny metabolit (O-demetylowenlafaksyna, ODV) są inhibitorami wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Wenlafaksyna jest też słabym inhibitorem wychwyty zwrotnego dopaminy. Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit zmniejszają reaktywność receptorów β-adrenergicznych (zarówno po podaniu dawki pojedynczej, jak i po dawkach wielokrotnych). Wenlafaksyna i ODV są bardzo do siebie podobne pod względem całkowitego wpływu, jaki wywierają na wychwyt zwrotny neuroprzebieżników i wiązanie z receptorami. W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa in vitro w stosunku do mózgowych receptorów muskarynowych, cholinergicznych, H1-histaminergicznych i α1-adrenergicznych. Aktywność farmakologiczna wobec tych receptorów może być związana z różnymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, takimi jak działanie na układ sercowo-naczyniowy czy działanie antycholinergiczne i uspokajające. Wenlafaksyna nie hamuje aktywności monoaminoooksydazy (MAO). W badaniach in vitro stwierdzono, że wenlafaksyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa do receptorów dla opioidów i benzodiazepiny.</p>
Wskazania do	Produkt leczniczy Depratal [®] jest wskazany do stosowania u dorosłych w:	Leczenie epizodów dużej depresji.

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
stosowania	<p>- leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych; - leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej; - leczenie zaburzeń lękowych uogólnionych.</p>	<p>Zapobieganie nawrotom epizodów dużej depresji. Leczenie zaburzeń lękowych o charakterze fobii społecznej.</p>
Dawkowanie	<p><u>Duże zaburzenia depresyjne</u> Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę. Nie uzyskano jednak dowodów klinicznych, które sugerowałyby, że u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie zalecaną dawką początkową, zwiększenie dawki może przynieść korzyści. Odpowiedź na leczenie obserwuje się zwykle po 2-4 tygodniach terapii. Po utrwaleniu odpowiedzi na leczenie przeciwdepresyjne zaleca się kontynuowanie terapii przez kilka miesięcy, aby zapobiec nawrotom. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie duloksetyną z nawracającymi epizodami dużej depresji w wywiadzie należy rozważyć dalsze długotrwałe leczenie dawką od 60 do 120 mg na dobę.</p> <p><u>Zaburzenia lękowe uogólnione</u> Zalecana dawka początkowa u pacjentów z uogólnionymi zaburzeniami lękowymi wynosi 30 mg raz na dobę i może być przyjmowana podczas posiłku lub między posiłkami. W przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie, należy zwiększyć dawkę do 60 mg, czyli zazwyczaj stosowanej dawki podtrzymującej u większości pacjentów. U pacjentów ze współistniejącymi dużymi zaburzeniami depresyjnymi zaleca się stosowanie dawki początkowej i podtrzymującej 60 mg raz na dobę (patrz też zalecenia dotyczące dawkowania powyżej). Wykazano skuteczność dawek do 120 mg na dobę, których bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniach klinicznych. Dlatego, u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, można rozważyć zwiększenie dawki do 90 mg lub 120 mg. Dawkę należy zwiększać w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie i tolerancji produktu przez pacjenta. Po utrwaleniu się odpowiedzi, zaleca się kontynuowanie leczenia przez kilka miesięcy w celu zapobiegania nawrotom.</p> <p><u>Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej</u> Dawka początkowa oraz zalecana dawka podtrzymująca wynoszą 60 mg raz na dobę i mogą być przyjmowane podczas posiłku lub między posiłkami. W</p>	<p><u>Epizody dużej depresji</u> Dla produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę zalecana dawka początkowa wynosi 75 mg raz na dobę. U pacjentów niereagujących na początkową dawkę 75 mg na dobę, korzystne może być zwiększanie dawki produktu do maksymalnie 375 mg na dobę. Dawki można zwiększać co 14 lub więcej dni. W przypadkach uzasadnionych klinicznie, z powodu ciężkości objawów, dawkę można zwiększać częściej, jednak w odstępach nie krótszych, niż 4 dni. Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać dopiero po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną. Pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi okres, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta. Długotrwała terapia może być również odpowiednia w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji. U większości pacjentów dawka zalecana w zapobieganiu nawrotom epizodów dużej depresji jest taka sama, jak dawka stosowana podczas leczenia ostatniego epizodu depresji. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy od czasu osiągnięcia remisji.</p> <p><u>Fobia społeczna</u> Dla produktów o przedłużonym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę zalecana dawka wynosi 75 mg raz na dobę. Brak dowodów, które by świadczyły, że większe dawki przynoszą dodatkowe korzyści. U pacjentów, którzy nie reagują na początkową dawkę 75 mg na dobę, można jednak rozważyć zwiększenie dawki produktu do maksymalnie 225 mg na dobę. Dawki można zwiększać co 14 lub więcej dni. Ze względu na ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych zależnych od wielkości dawki, zwiększanie dawki należy przeprowadzać dopiero po dokonaniu oceny klinicznej. Należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną. Pacjentów należy leczyć przez wystarczająco długi okres, zazwyczaj kilka miesięcy lub dłużej. Należy regularnie dokonywać oceny leczenia, podchodząc indywidualnie do każdego pacjenta.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u> Nie jest konieczne zmienianie dawkowania wenlafaksyny tylko ze względu na wiek pacjenta. Stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku należy jednak</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>badaniach klinicznych oceniano bezpieczeństwo stosowania większych dawek niż 60 mg raz na dobę, aż do maksymalnej dawki 120 mg na dobę, podawanej w równych dawkach podzielonych. Stężenie duloksetyny w osoczu wykazuje dużą zmienność osobniczą. Dlatego, u niektórych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi na leczenie dawką 60 mg, zwiększenie dawki może przynieść korzyści.</p> <p>Odpowiedź kliniczną należy ocenić po 2 miesiącach leczenia. Po tym okresie u pacjentów z niewystarczającą początkową odpowiedzią kliniczną mało prawdopodobne jest osiągnięcie lepszych wyników.</p> <p>Należy regularnie (nie rzadziej niż co 3 miesiące) oceniać korzyści z leczenia</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p> <p>Nie zaleca się dostosowania dawkowania u osób w podeszłym wieku, jedynie ze względu na wiek pacjenta. Jednakże, tak jak w przypadku innych produktów leczniczych, należy zachować ostrożność stosując produkt Depratal® u osób w podeszłym wieku, szczególnie u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi lub uogólnionymi zaburzeniami lękowymi w przypadku podawania dawki 120 mg na dobę, dla której istnieją ograniczone dane.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby</u></p> <p>Nie wolno stosować produktu Depratal® u pacjentów z chorobami wątroby powodującymi zaburzenia czynności wątroby.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u></p> <p>Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30 do 80 ml/min). Nie wolno stosować produktu Depratal® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).</p> <p><u>Dzieci i młodzież</u></p> <p>Duloksetyny nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych ze względu na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności duloksetyny w leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych u dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat.</p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności duloksetyny w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej. Nie ma dostępnych danych.</p> <p><u>Przerwanie leczenia</u></p> <p>Należy unikać nagłego przerwania stosowania produktu leczniczego. W przypadku zakończenia leczenia produktem Depratal® należy stopniowo zmniejszać dawkę produktu leczniczego w ciągu przynajmniej 1 do 2 tygodni w</p>	<p>zachować szczególną ostrożność (m. in. z powodu zwiększonego ryzyka zaburzenia czynności nerek, możliwych zmian dotyczących wrażliwości oraz powinowactwa neuroprzebieżników, co następuje wraz z wiekiem). Zawsze należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną, a w razie konieczności zwiększenia dawki produktu należy szczególnie dokładnie monitorować stan pacjenta.</p> <p><u>Dzieci i młodzież poniżej 18 lat</u></p> <p>Wenlafaksyna nie jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży. W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z epizodami dużej depresji nie udało się wykazać skuteczności i nie uzasadniają one stosowania wenlafaksyny w tej grupie pacjentów.</p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności wenlafaksyny u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat w innych wskazaniach.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u></p> <p>Ogólnie, u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawki o 50%. Jednak ze względu na zmienność międzyosobniczą klirensu, może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla danego pacjenta. Dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby są ograniczone. Zaleca się zachowanie ostrożności oraz rozważenie zmniejszenia dawki o ponad 50%. Podczas leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka.</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</u></p> <p>Chociaż u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) wynoszącym od 30 do 70 ml/minutę zmiana dawkowania nie jest konieczna, to jednak zaleca się zachowanie ostrożności. U pacjentów wymagających hemodializy oraz pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min) dawkę należy zmniejszyć o 50%. Z powodu zmienności międzyosobniczej klirensu w tej grupie pacjentów może być konieczne indywidualne dostosowanie dawkowania dla danego pacjenta. Objawy odstawienia obserwowane w trakcie przerywania leczenia wenlafaksyną. Należy unikać nagłego odstawiania produktu. W przypadku przerywania terapii wenlafaksyną, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji odstawienia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki przez okres trwający co najmniej od 1 do 2 tygodni. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po przerwaniu leczenia wystąpią objawy, których pacjent nie będzie w stanie tolerować, należy rozważyć powrót do wcześniej stosowanej dawki. W późniejszym okresie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, jednak w wolniejszym tempie.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów odstawienia. Jeżeli w wyniku zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia wystąpią objawy nie do zniesienia dla pacjenta, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.</p>	
Postać farmaceutyczna / forma podania	<p><u>Postać farmaceutyczna:</u> tabletki dojelitowe. Biała lub prawie biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 10,0- 10,5 mm (Depratal® 60 mg) lub 7,0- 7,5 mm, z wytłoczonym na jednej stronie ") " (Depratal® 30 mg).</p> <p>Każda tabletki zawiera 30 lub 60 mg duloksetyny (w postaci chlorowodoru).</p> <p><u>Sposób podawania</u> Do stosowania doustnego.</p>	<p><u>Postać farmaceutyczna:</u> kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde. Matowobiałe kapsułki żelatynowe twarde zawierające jedną okrągłą, dwuwypukłą tabletki.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> doustnie. Zaleca się, by kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające wenlafaksynę przyjmować razem z pokarmem, codziennie mniej więcej o tej samej porze. Kapsułki należy połykać w całości i popijać niewielką ilością wody. Nie należy ich dzielić, rozkruszać, rozpuszczać ani rozgryzać. Pacjentów przyjmujących tabletki o natychmiastowym uwalnianiu zawierające wenlafaksynę można przestawić na kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające ten sam związek, dobierając najbliższą dawkę równoważną. Na przykład: zamiast podawania dwa razy na dobę tabletek o natychmiastowym uwalnianiu zawierających wenlafaksynę w dawce 37,5 mg można zastosować raz na dobę kapsułki o przedłużonym uwalnianiu twarde zawierające wenlafaksynę w dawce 75 mg. Konieczne może być indywidualnie dostosowywanie dawki dla danego pacjenta.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu Depratal® z nioselektywnymi, nieodwracalnymi inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO).</p> <p>Choroba wątroby powodująca zaburzenia czynności wątroby.</p> <p>Nie należy stosować produktu Depratal w skojarzeniu z fluwoksaminą, cyprofloksacyną lub enoksacyną (tj. silnymi inhibitorami CYP1A2), ponieważ jednoczesne podawanie tych produktów powoduje zwiększenie stężenia duloksetyny w osoczu.</p> <p>Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min).</p> <p>Przeciwwskazane jest rozpoczynanie leczenia produktem Depratal® u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym ze względu na ryzyko wystąpienia przełomu nadciśnieniowego</p>	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Jednoczesne stosowanie z lekami z grupy nieodwracalnych inhibitorów monoaminooksydazy (IMAO) jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego z takimi objawami, jak pobudzenie, drżenie i hipertermia. Leczenia wenlafaksyną nie wolno rozpoczynać przez co najmniej 14 dni od zakończenia stosowania nieodwracalnych IMAO.</p> <p>Przyjmowanie wenlafaksyny należy przerwać co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnymi IMAO.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Epizody manii i napady padaczkowe</u></p> <p>Produkt leczniczy Depratal® należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii w wywiadzie lub z rozpoznaniem choroby afektywnej dwubiegunowej i (lub) napadów padaczkowych.</p>	<p><u>Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby</u></p> <p>Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p><u>Rozszerzenie źrenic (mydriaza)</u> Zgłaszano przypadki rozszerzenia źrenic w związku ze stosowaniem duloksetyny. Dlatego należy zachować ostrożność zalecając produkt leczniczy Depratal® pacjentom ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym lub z ryzykiem ostrej jaskry z wąskim kątem.</p> <p><u>Ciśnienie tętnicze i częstość akcji serca</u> U niektórych pacjentów stosowanie duloksetyny powodowało zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi i klinicznie istotne nadciśnienie tętnicze. Może być to spowodowane noradrenergicznym wpływem duloksetyny. Zgłaszano przypadki przełomu nadciśnieniowego podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza u pacjentów, u których występowało nadciśnienie przed rozpoczęciem leczenia. Dlatego u pacjentów ze stwierdzonym nadciśnieniem i (lub) innymi chorobami serca zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia. Duloksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, których stan może się pogorszyć w następstwie zwiększenia częstości akcji serca lub wzrostu ciśnienia tętniczego krwi. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania duloksetyny i produktów leczniczych, które mogą powodować zaburzenia metabolizmu. U pacjentów, u których utrzymuje się wysokie ciśnienie tętnicze krwi podczas stosowania duloksetyny, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub stopniowe odstawienie produktu leczniczego. U pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym krwi nie należy rozpoczynać leczenia duloksetyną.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek</u> U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny < 30 ml/min) występowało zwiększone stężenie duloksetyny w osoczu. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.</p> <p><u>Zespół serotoninowy</u> Tak jak w przypadku innych leków serotonergicznym, zespół serotoninowy, który jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, może wystąpić podczas stosowania duloksetyny, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków serotonergicznym (w tym selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub tryptanów), leków zaburzających metabolizm serotoniny, takich jak inhibitory monoaminooksydazy (MAO), leków przeciwpsychotycznych lub innych antagonistów dopaminy, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność</p>	<p>kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest wenlafaksyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianie dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy zwiększonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich pojawienia się, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</u> Produkt Venlectine nie powinien być stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójstwa oraz myśli samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i behawioralnego.</p> <p><u>Zespół serotoninowy</u> W trakcie leczenia wenlafaksyną, podobnie jak w przypadku innych substancji dziaających serotoninergicznie, może wystąpić zespół serotoninowy, który jest stanem</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>serotonergiczne.</p> <p>Objawami zespołu serotoninowego mogą być: zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączka), niestabilność układu autonomicznego (np. tachykardia, zmienne ciśnienie krwi, hipertermia), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksja, zaburzenia koordynacji) i (lub) objawy żołądkowo-jelitowe (np. nudności, wymioty, biegunka).</p> <p>Jeśli jednoczesne stosowanie duloksetyny i innych leków serotonergicznych, które mogą wpływać na neuroprzeżywalność serotonergiczną i (lub) dopaminergiczną, jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku leczenia i w przypadku zwiększania dawki.</p> <p><u>Ziele dziurawca zwyczajnego (Hypericum perforatum)</u> Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Depratal® z produktami ziołowymi zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>) mogą częściej występować działania niepożądane.</p> <p>Samobójstwo <u>Duże zaburzenia depresyjne i zaburzenia lekowe uogólnione:</u> Depresja wiąże się ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, chęci samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy stanu pacjenta. Ponieważ poprawa może nie wystąpić w czasie pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy dokładnie obserwować pacjentów do czasu uzyskania znaczącej poprawy ich stanu.</p> <p>Ogólnie, doświadczenia kliniczne pokazują, że ryzyko popełnienia samobójstwa przez pacjentów może się zwiększać we wczesnym okresie poprawy ich stanu. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywany jest produkt Depratal®, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p>U pacjentów, u których stwierdzono zachowania samobójcze w wywiadach i u pacjentów, u których występowały myśli samobójcze o znacznym nasileniu przed rozpoczęciem leczenia, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych. Pacjenci z tej grupy powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza badań klinicznych kontrolowanych placebo z zastosowaniem leków przeciwdepresyjnych w leczeniu zaburzeń psychicznych wykazała istnienie zwiększonego ryzyka zachowań samobójczych</p>	<p>potencjalnego zagrożenia życia. Ryzyko wystąpienia tego zespołu jest szczególnie duże w przypadku jednoczesnego stosowania innych substancji, takich jak IMAO, mogących wpływać na system neuroprzeżywalności serotonergicznego (patrz punkt 4.3 i 4.5).</p> <p>Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego (np. pobudzenie, omamy, śpiączkę), objawy chwiejności układu autonomicznego (np. tachykardię, zmienne ciśnienie krwi, hipertermię), zaburzenia nerwowo-mięśniowe (np. hiperrefleksję, brak koordynacji ruchów) i (lub) objawy dotyczące przewodu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunkę).</p> <p>Jaskra z wąskim kątem przesączania W związku ze stosowaniem wenlafaksyny może wystąpić rozszerzenie źrenic. Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzgałkowym oraz zagrożonych wystąpieniem ostrej jaskry z wąskim kątem przesączania (jaskra z zamkniętym kątem).</p> <p>Ciśnienie krwi U pacjentów leczonych wenlafaksyną często zgłaszano zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi. Po wprowadzeniu produktu do obrotu opisywano przypadki zwiększonego ciśnienia krwi, wymagającego natychmiastowego leczenia. Wszystkich pacjentów należy monitorować pod kątem wysokiego ciśnienia tętniczego, a u pacjentów z występującym już wcześniej nadciśnieniem należy uzyskać kontrolę nadciśnienia przed rozpoczęciem terapii. Ciśnienie tętnicze należy kontrolować okresowo, po rozpoczęciu leczenia oraz po zwiększeniu dawki wenlafaksyny. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć w następstwie zwiększenia ciśnienia</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>u osób w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo. Odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych u pacjentów w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia.</p> <p>Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Należy poinformować pacjentów (i ich opiekunów) o konieczności obserwowania i niezwłocznego zgłaszania do lekarza przypadków pogorszenia stanu klinicznego, wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych, lub niecodziennych zmian w zachowaniu.</p> <p><u>Ból w obwodowej neuropatii cukrzycowej</u></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych o podobnym profilu farmakologicznym (leki przeciwdepresyjne), zanotowano pojedyncze przypadki myśli i zachowań samobójczych w trakcie leczenia duloksetyną lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Czynniki ryzyka zachowań samobójczych w depresji, patrz powyżej. Lekarze powinni zachęcać pacjentów do zgłaszania w każdej chwili przypadków wystąpienia u nich niepokojących myśli czy uczuć.</p> <p><u>Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</u></p> <p>Produktu leczniczego Depratal® nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych zachowania samobójcze (próby samobójcze i myśli samobójcze), wrogość (przeważnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) były częściej obserwowane u dzieci i młodzieży stosującej leki przeciwdepresyjne niż w grupie otrzymującej placebo. Jeżeli, ze względu na potrzebę kliniczną, zostanie podjęta decyzja o leczeniu, należy uważnie kontrolować czy u pacjenta nie występują objawy zachowań samobójczych. Ponadto, brak jest długoterminowych danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.</p> <p><u>Krwotok</u></p> <p>Istnieją zgłoszenia o występowaniu objawów zaburzeń krzepnięcia, takich jak wybroczyny, plamica i krwawienie z przewodu pokarmowego u pacjentów przyjmujących selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>, SSRI) i inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors</i>, SNRI), w tym duloksetynę. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki wpływające na</p>	<p>tętniczego krwi (np. u pacjentów z zaburzeniami czynności serca).</p> <p><u>Częstość akcji serca</u></p> <p>W trakcie leczenia może wystąpić przyspieszenie czynności serca, szczególnie po za stosowaniu dużych dawek. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których współistniejące choroby mogą się zaostrzyć w następstwie przyspieszenia czynności serca. Choroby serca i ryzyko niemierności. Nie oceniono stosowania wenlafaksyny u pacjentów z niedawno przebyłym zawałem mięśnia sercowego lub niestabilną chorobą wieńcową, dlatego należy u nich zachować ostrożność podczas stosowania wenlafaksyny.</p> <p>Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu u pacjentów przyjmujących ten lek (zwłaszcza po przedawkowaniu) zgłaszano przypadki zaburzeń rytmu serca kończące się śmiercią. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich zaburzenia rytmu serca należy przed przepisaniem wenlafaksyny rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z tym leczeniem.</p> <p><u>Drgawki</u></p> <p>W trakcie leczenia wenlafaksyną mogą wystąpić drgawki. Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie wenlafaksyną u pacjentów z drgawkami w wywiadzie. Pacjentów tych należy uważnie monitorować. W razie wystąpienia drgawek, leczenie należy odstawić. Hiponatremia Podczas leczenia wenlafaksyną może wystąpić hiponatremia i (lub) zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. SIADH). Najczęściej obserwuje się je u pacjentów ze zmniejszoną objętością krwi krążącej lub odwodnionych. Ryzyko wystąpienia tych zaburzeń może być zwiększone u pacjentów w podeszłym wieku, przyjmujących leki moczopędne oraz u pacjentów, u których objętość krwi krążącej jest zmniejszona z innego powodu.</p> <p><u>Nieprawidłowe krwawienia</u></p> <p>Produkty lecznicze hamujące wychwyty serotoniny mogą powodować zaburzenia czynności płytek krwi. U pacjentów przyjmujących wenlafaksynę ryzyko wystąpienia krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych, w tym krwawienia z przewodu pokarmowego, może być zwiększone. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, należy zachować ostrożność stosując wenlafaksynę u pacjentów z predyspozycjami do krwawień, w tym u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe i leki hamujące czynność płytek krwi.</p> <p><u>Stężenie cholesterolu w surowicy</u></p> <p>W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w których leczenie trwało co najmniej 3 miesiące, istotne zwiększenie stężenia cholesterolu w surowicy odnotowano u 5,3% pacjentów przyjmujących wenlafaksynę i 0,0% pacjentów przyjmujących placebo. Podczas długotrwałego leczenia wenlafaksyną należy</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>czynność płytek krwi (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne lub kwas acetylosalicylowy) oraz u pacjentów ze stwierdzoną skłonnością do krwawień.</p> <p><u>Hiponatremia</u> Podczas stosowania produktu Depratal® zgłaszano występowanie hiponatremii, w tym przypadki ze zmniejszeniem stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. Hiponatremia może być spowodowana zespołem nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Większość tych przypadków wystąpiła u osób w podeszłym wieku, zwłaszcza u osób z zaburzoną równowagą płynów ustrojowych w wywiadzie lub ze współistniejącymi chorobami predysponującymi do zaburzeń równowagi płynów. Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko hiponatremii, tj. u pacjentów w podeszłym wieku, z marskością wątroby, pacjentów odwodnionych lub przyjmujących leki moczopędne.</p> <p><u>Przerwanie leczenia:</u> Objawy odstawienia po zakończeniu leczenia występują często, zwłaszcza w przypadku nagłego przerwania leczenia (patrz punkt 4.8). Podczas badań klinicznych objawy niepożądane po nagłym przerwaniu leczenia wystąpiły u około 45% pacjentów leczonych produktem Depratal® i u 23% pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia w przypadku stosowania selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>, SSRI) oraz inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>serotonin/noradrenaline reuptake inhibitors</i>, SNRI) może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu leczenia i stosowanej dawki produktu, a także od tempa zmniejszania dawki.</p> <p>Zazwyczaj objawy te są łagodne lub umiarkowane, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy występują zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, jednak istnieją bardzo rzadkie zgłoszenia o wystąpieniu objawów u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę produktu leczniczego. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zwykle w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się dłużej (od 2 do 3 miesięcy lub dłużej). Z tego powodu w przypadku przerwania leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki duloksetyny w okresie nie krótszym niż 2 tygodnie, w zależności od wymagań pacjenta.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku</u></p>	<p>rozważyć wykonywanie okresowych pomiarów stężenia cholesterolu w surowicy. Jednoczesne stosowanie z produktami zmniejszającymi masę ciała</p> <p>Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała (w tym fenterminy). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania wenlafaksyny i produktów zmniejszających masę ciała. Wenlafaksyna nie jest wskazana w leczeniu otyłości ani w monoterapii, ani w terapii skojarzonej z innymi produktami.</p> <p><u>Mania/hipomania</u> U niewielkiego odsetka pacjentów z zaburzeniami nastroju przyjmujący ch leki przeciwdepresyjne (w tym wenlafaksynę) może wystąpić pobudzenie maniakalne lub hipomaniakalne. Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi w wywiadzie (w tym również w wywiadzie rodzinnym).</p> <p><u>Zachowania agresywne</u> U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne, w tym wenlafaksynę, mogą wystąpić zachowania agresywne. Zgłaszano je podczas rozpoczynania leczenia, zmian dawki oraz odstawiania terapii. Podobnie jak inne leki przeciwdepresyjne, wenlafaksynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zachowaniami agresywnymi w wywiadzie.</p> <p><u>Przerwanie leczenia</u> Po przerwaniu leczenia występują często objawy odstawienia, zwłaszcza po gwałtownym przerwaniu terapii. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane związane z przerywaniem leczenia (podczas zmniejszania dawki i po zmniejszeniu dawki) obserwowano u około 31% pacjentów leczonych wenlafaksyną i 17% pacjentów przyjmujących placebo. Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia może zależeć od kilku czynników, w tym od czasu trwania leczenia, dawki stosowanej podczas terapii i tempa jej zmniejszania. Do najczęściej obserwowanych objawów odstawienia należały zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie oraz ból głowy. Objawy te mają zwykle charakter łagodny lub umiarkowany, jednak u niektórych pacjentów mogą być bardzo intensywne. Zazwyczaj występują w trakcie kilku pierwszych dni od przerwania leczenia, ale odnotowano bardzo rzadkie przypadki ich wystąpienia u pacjentów, którzy przypadkowo pominęli dawkę. Zwykle ustępują samoistnie w ciągu 2 tygodni, jednak u niektórych pacjentów mogą trwać dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). W związku z tym, w przypadku przerywania leczenia, zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek wenlafaksyny przez okres kilku tygodni lub miesięcy, w zależności</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p>Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu Depratal® w dawce 120 mg u pacjentów w podeszłym wieku z dużymi zaburzeniami depresyjnymi i uogólnionymi zaburzeniami lękowymi. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku stosowania maksymalnej dawki u osób w podeszłym wieku.</p> <p><u>Akatyzja, niepokój psychoruchowy</u></p> <p>Stosowanie duloksetyny wiązało się z występowaniem akatyzji, charakteryzującej się uczuciem niepokoju subiektywnie odczuwanego jako nieprzyjemny lub przynębiający oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożnością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tego objawu zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększanie dawki może być szkodliwe.</p> <p><u>Produkty lecznicze zawierające duloksetynę</u></p> <p>Duloksetyna jest stosowana pod innymi nazwami handlowymi w różnych wskazaniach (w leczeniu bólu w obwodowej neuropatii cukrzycowej, leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych, leczeniu zaburzeń lękowych uogólnionych i wysiłkowego nietrzymania moczu). Należy unikać jednoczesnego stosowania więcej niż jednego z tych produktów leczniczych.</p> <p><u>Zapalenie wątroby lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych</u></p> <p>Podczas stosowania duloksetyny obserwowano uszkodzenia wątroby, w tym znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (>10-krotnie przekraczające górną granicę normy), zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość z tych zdarzeń wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby występowało głównie na poziomie hepatocytów. Należy zachować ostrożność podczas stosowania duloksetyny u pacjentów stosujących inne produkty lecznicze, które mogą powodować uszkodzenia wątroby.</p> <p><u>Cukier</u></p> <p>Tabletki dojelitowe Depratal® zawierają cukier prasowalny, w tym sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.</p>	<p>od potrzeb pacjenta.</p> <p><u>Akatyzja/niepokój psychoruchowy</u></p> <p>Stosowanie wenlafaksyny związane jest z wystąpieniem akatyzji, charakteryzującej się subiektywnie nieprzyjemnym lub wyczerpującym niepokojem oraz potrzebą poruszania się, którym często towarzyszy niemożność spokojnego siedzenia lub stania. Ryzyko wystąpienia tego stanu jest największe podczas kilku pierwszych tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpiły takie objawy, zwiększenie dawki może być szkodliwe.</p> <p><u>Suchość w jamie ustnej</u></p> <p>Suchość w jamie ustnej zgłasza 10% pacjentów leczonych wenlafaksyną. Może ona zwiększać ryzyko wystąpienia próchnicy, pacjentów należy więc poinformować o konieczności dbania o higienę jamy ustnej.</p> <p><u>Cukrzyca</u></p> <p>U pacjentów z cukrzycą stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny lub wenlafaksyny może wpływać na kontrolę stężenia glukozy we krwi. Konieczne może być dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych.</p>
Wpływ na ciążę, płodność i laktację	<p><u>Płodność</u></p> <p>W badaniach na zwierzętach stosowanie duloksetyny nie miało wpływu na płodność samców, natomiast u samic skutki były widoczne tylko w przypadku stosowania dawek, które powodowały toksyczność u matek.</p>	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania wenlafaksyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozród. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Wenlafaksyna może być stosowana u</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	<p><u>Ciąża</u></p> <p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania duloksetyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku, gdy poziom narażenia układowego (pole pod krzywą AUC) duloksetyny był mniejszy niż maksymalna ekspozycja kliniczna. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.</p> <p>Dane epidemiologiczne sugerują, że stosowanie selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) w ciąży, szczególnie w ciąży zaawansowanej, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodków (ang. <i>persistent pulmonary hypertension in the newborn</i>, PPHN). Chociaż brak badań oceniających związek PPHN ze stosowaniem inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI), nie można wykluczyć ryzyka jego wystąpienia podczas przyjmowania duloksetyny, biorąc pod uwagę związany z tym mechanizm działania (zahamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny).</p> <p>Tak jak w przypadku innych leków działających na receptory serotoninergiczne, u noworodków, których matki przyjmowały duloksetynę w okresie przedporodowym, mogą wystąpić objawy odstawienia. Objawy odstawienia duloksetyny mogą obejmować hipotonię, drżenie, drżączkę, trudności w karmieniu, zaburzenia oddechowe i drgawki. Większość przypadków obserwowano w chwili urodzenia lub w ciągu kilku dni po urodzeniu.</p> <p>Produkt leczniczy Depratal® można stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobietom należy zalecić, aby poinformowały lekarza, jeżeli w trakcie leczenia zajmą w ciąży bądź zamierzają zająć w ciąży.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>W badaniu obejmującym 6 pacjentek, które podczas laktacji nie karmiły dzieci piersią, stwierdzono, że duloksetyna bardzo słabo przenika do mleka kobiecego. Szacowana dawka dobową w miligramach w przeliczeniu na kilogram masy ciała dla niemowląt wynosi około 0,14% dawki stosowanej u matki. Nie zaleca się stosowania produktu Depratal® w okresie karmienia piersią, ponieważ nie jest określone bezpieczeństwo stosowania duloksetyny u niemowląt.</p>	<p>kobiet w ciąży jedynie w przypadku, gdy spod ziewane korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem. Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI, SNRI), również stosowanie wenlafaksyny aż do porodu lub okresu krótko przed porodem może spowodować objawy odstawienia u noworodków. U niektórych noworodków narażonych na działanie wenlafaksyny w późnym okresie III trymestru ciąży wystąpiły powikłania wymagające zastosowania karmienia przez zgłębnik, wspomagania oddychania lub długotrwałej hospitalizacji. Powikłania takie mogą wystąpić natychmiast po porodzie. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI) u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN-ang. <i>Persistent pulmonary hypertension in the newborn</i>). Chociaż nie przeprowadzono badań dotyczących związku PPHN z leczeniem inhibitorami zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI), nie można wykluczyć ryzyka stosowania wenlafaksyny, biorąc pod uwagę powiązany mechanizm działania (hamowanie wychwyty zwrotnego serotoniny). U noworodków matek, które stosowały SSRI lub SNRI w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: drażliwość, drżenie, hipotonia, uporczywy płacz oraz trudności ze ssaniem lub problemy ze spaniem. Wymienione objawy mogą albo wynikać z działania serotoninergicznego albo być objawami ekspozycji na produkt. W większości przypadków obserwuje się je bezpośrednio po lub w ciągu 24 godzin od porodu.</p> <p><u>Karmienie piersią</u></p> <p>Wenlafaksyna i jej aktywny metabolit (O-demetylowenlafaksyna) przenikają do mleka kobiecego. Po wprowadzeniu wenlafaksyny do obrotu zgłaszano u noworodków karmionych piersią przypadki podrażnienia, płaczu i nieprawidłowości związanych ze snem. Zgłaszano również objawy odpowiadające objawom odstawienia wenlafaksyny, występujące po zaprzestaniu karmienia piersią. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Dlatego należy podjąć decyzję o kontynuowaniu bądź przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu bądź przerwaniu leczenia produktem Venlectine biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas stosowania produktu Depratal® może wystąpić sedacja i zawroty głowy. Należy poinformować pacjentów, aby w razie wystąpienia sedacji lub zawrotów głowy unikali potencjalnie niebezpiecznych</p>	<p>Każdy produkt leczniczy, który wpływa na procesy psychiczne, może zaburzać proces oceny, myślenia oraz sprawność motoryczną. Dlatego pacjentów przyjmujących wenlafaksynę należy ostrzec, że ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn mogą być ograniczone.</p>

Cecha	Nazwa handlowa (substancja czynna)	
	Duloksetyna (Depratal®) [1] Interwencja wnioskowana	Wenlafaksyna (Venlectine®) [41] Komparator
	czynności, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwane maszyn.	
Działania niepożądane	<p>Najczęściej zgłaszanymi objawami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Depratal® były: nudności, ból głowy, suchość w jamie ustnej, senność i zawroty głowy. Jednak większość najczęściej zgłaszanych objawów niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, zwykle występowała krótko po rozpoczęciu terapii i w większości przypadków ustępowała w miarę kontynuowania leczenia.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych zostanie przedstawiony w Analizie Klinicznej dla produktu leczniczego Depratal®, opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa.</p>	<p>W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanymi (u >1/10 pacjentów) objawami niepożądanymi były: nudności, uczucie suchości w jamie ustnej, ból głowy i pocenie się (w tym poty nocne).</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Venlectine®.</p>
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Adamed Pharma S.A. Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A 05-152 Czosnów	PharmaSwiss Česká republika s.r.o. Jankovcova 1569/2c 170 00 Praga 7 Republika Czeska
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Depratal® 30 mg: 24076 Depratal® 60 mg: 24077	Pozwolenie nr 12735 Pozwolenie nr 12734 Pozwolenie nr 12501
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Depratal® 30 mg, Depratal® 60 mg - data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.06.2017	Data wydania pierwszego pozwolenia 37,5 mg, 75 mg: 13.03.2007; 150 mg: 30.10.2006. Data przedłużenia pozwolenia: 14.05.2012.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	-	-
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	-	-

Tabela 17. Charakterystyki Produktów Leczniczych: fluoksetyna (produkt leczniczy Seronil®), paroksetyna (produkt leczniczy Xetanon®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanon®) [39] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/ kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. kod ATC: N06AB03.	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwdepresyjne-selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. kod ATC: N06AB05.
Mechanizm działania	<p>Fluoksetyna jest selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego serotoniny. Fluoksetyna praktycznie nie wykazuje powinowactwa względem innych receptorów, takich jak α1-, α2-, oraz β-adrenergicznych, serotonergicznych, dopaminergicznych, histaminergicznych H1, muskarynowych oraz receptorów GABA.</p> <p>Duża depresja: Przeprowadzono próby kliniczne u pacjentów z dużą depresją, stosując substancję czynną i kontrolę placebo. Fluoksetyna okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo według Skali Oceny Depresji Hamiltona (HAM-D). W badaniach tych fluoksetyna wywoływała znacznie wyższy odsetek odpowiedzi na lek (zdefiniowane jako zmniejszenie wyniku w skali HAM- do 50%) oraz remisji niż placebo.</p> <p>Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne : w próbach krótkoterminowych (poniżej 24 tygodni), fluoksetyna okazała się znacznie bardziej skuteczna niż placebo. Wpływ terapeutyczny zaobserwowano po dawce 20 mg/dobę , lecz po większych dawkach (40 lub 60 mg/dobę) widoczny był większy odsetek odpowiedzi na lek. W badaniach długoterminowych (rozszerzona faza trzech badań krótkoterminowych oraz badanie zapobiegania nawrotom choroby) nie wykazano skuteczności.</p> <p>Bulimia nervosa: W badaniach krótkoterminowych (poniżej 16 tygodni), wśród pacjentów leczonych ambulatoryjnie spełniających kryteria DSM-III-R dla bulimii, fluoksetyna w dawce 60 mg/dobę okazała się znacząco bardziej skuteczna niż placebo w zmniejszaniu napadów żarłoczości i prowokowania wymiotów. Jednak w kwestii skuteczności długoterminowej nie można wyciągać wniosków.</p> <p>Przeprowadzono dwa badania kontrolowane placebo z udziałem pacjentek spełniających kryteria DSM-IV dla przedmiesiączkowych zaburzeń dysforycznych (Pre-Menstrual Dysphoric Disorder, PMDD). Do badań włączono pacjentki z objawami zaburzającymi ich funkcjonowanie społeczne i zawodowe oraz kontakty z innymi osobami. Wykluczono kobiety stosujące doustne środki antykoncepcyjne. W pierwszym badaniu, polegającym na nieprzerwanym przyjmowaniu fluoksetyny w dawce 20 mg na dobę przez 6 kolejnych cykli, zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędowego parametru skuteczności (drażliwość , lęk i dysforia). W drugim badaniu, w którym pacjentki przyjmowały lek tylko w fazie lutealnej (20 mg na dobę przez 14 dni) przez 3</p>	<p>Paroksetyna jest silnym i selektywnym inhibitorem wychwyty zwrotnego 5-hydroksytryptaminy (5-HT, serotoniny). Uważa się, że przeciwdepresyjne działanie paroksetyny oraz skuteczność w leczeniu zaburzenia obsesyjno-kompulsyjnego, lęku społecznego (fobii społecznej), zaburzenia lękowego uogólnionego, zaburzenia stresowego pourazowego oraz lęku napadowego jest wynikiem wybiórczego hamowania wychwyty zwrotnego serotoniny w neuronach mózgowych. Pod względem budowy chemicznej paroksetyna nie należy do grupy trójpierścieniowych, czteropierścieniowych, ani innych dostępnych leków przeciwdepresyjnych. Paroksetyna maniewielkie powinowactwo do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Badania na zwierzętach wykazały jej słabe właściwości przeciwocholinergiczne. Zgodnie z selektywnym działaniem, badania in vitro wykazały, że odróżnieniu od trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, paroksetyna ma niewielkie powinowactwo do receptorów adrenergicznych alfa1, alfa2 i beta, dopaminowych (D2), serotoninowych 5-HT1, 5-HT2 i histaminowych (H1). Ten brak interakcji z receptorami postsynaptycznymi in vitro został potwierdzony w badaniach in vivo, które wykazały, że paroksetyna nie wpływa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy i nie ma właściwości hipotensyjnych.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
	kolejne cykle, także zaobserwowano poprawę w zakresie pierwszorzędnego parametru skuteczności (wg. skali nasilenia objawów codziennych, Daily Record of Severity of Problems). Jednak na podstawie wyników badań nie można sformułować ostatecznych wniosków w kwestii skuteczności działania i czasu trwania leczenia.	
Wskazania do stosowania	<p>Duża depresja. Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. Bulimia nervosa: jako uzupełnienie psychoterapii w celu zmniejszenia chęci objadania się i zwracania spożytych pokarmów.</p>	<p>Leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ciężkich epizodów depresyjnych; -Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych; -Zaburzenia lękowego z napadami lęku z agorafobią lub bez agorafobii; -Zaburzenia lękowego w postaci fobii społecznej; -Zaburzenia lękowe ogólnie; -Zaburzenia stresowego pourazowego.
Dawkowanie	<p>Do stosowania doustnego.</p> <p><u>Depresja</u> Dorośli i osoby w podeszłym wieku: 20 mg/dobę do 60 mg/dobę. Dawka 20 mg/dobę jest zalecaną dawką początkową. Choć po większych dawkach może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych, można rozważyć zwiększenie dawki po trzech tygodniach stosowania, jeśli nie występuje reakcja na leczenie. Zgodnie z deklaracją zgodności WHO, farmakologiczne leczenie przeciwdepresyjne winno być kontynuowane przez okres co najmniej 6 miesięcy.</p> <p><u>Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne</u> Dorośli i osoby w podeszłym wieku: 20 mg/dobę do 60 mg/dobę. Dawka 20 mg/dobę jest zalecaną dawką początkową. Choć po większych dawkach może wystąpić zwiększone ryzyko działań niepożądanych, można rozważyć zwiększenie dawki po dwóch tygodniach stosowania, jeśli nie występuje reakcja na leczenie. Jeśli nie obserwuje się poprawy w okresie 10 tygodni, należy ponownie rozważyć leczenie fluoksetyną. Jeśli uzyskano dobrą reakcję terapeutyczną, leczenie należy kontynuować w dawkach dostosowanych indywidualnie do potrzeb pacjenta. Choć nie ma badań systematycznych, dotyczących długości trwania leczenia fluoksetyną, a zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne to choroba przewlekła, można rozważyć kontynuowanie leczenia przez okres dłuższy niż 10 tygodni u pacjentów dobrze reagujących na lek. Dostosowanie dawki powinno odbywać się ostrożnie i w sposób indywidualny w oparciu o dane dotyczące konkretnego pacjenta tak, aby utrzymywać leczenie najmniejszą skuteczną dawką. Należy okresowo oceniać potrzebę kontynuacji leczenia. Klinicyści zalecają równoczesną psychoterapię behawioralną u</p>	<p>Zalecane jest podawanie produktu leczniczego Xetanor jeden raz na dobę, rano, w trakcie posiłku. Tabletkę należy połykać bez rozgryzania.</p> <p>CIĘŻKIE EPIZODY DEPRESYJNE Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Ogólna poprawa stanu klinicznego pacjenta rozpoczyna się po jednym tygodniu, ale widoczna staje się od drugiego tygodnia leczenia. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, dawkowanie należy zweryfikować i, jeśli to konieczne, dostosować w ciągu 3 do 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, następnie ponownie ocenić na podstawie wyników leczenia. U niektórych pacjentów, u których odpowiedź kliniczna na dawkę 20 mg jest niewystarczająca, dawkę produktu leczniczego można zwiększać stopniowo o 10 mg, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Pacjenci z depresją powinni być leczeni dostatecznie długo, przez co najmniej 6 miesięcy, aby zapewnić ustąpienie objawów.</p> <p>ZABURZENIE OBSESYJNO-KOMPULSYJNE Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Pacjenci powinni rozpocząć leczenie od dawki 20 mg na dobę. Dawka może być zwiększana stopniowo o 10 mg, do wielkości dawki zalecanej. Jeśli po kilku tygodniach obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniem obsesyjno-kompulsyjnym powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej.</p> <p>ZABURZENIE LĘKOWE Z NAPADAMI LĘKU Zalecana dawka to 40 mg na dobę. Leczenie należy rozpocząć od dawki 10 mg na dobę i zwiększać ją stopniowo o 10 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta na leczenie, aż do dawki zalecanej. Rozpoczynanie leczenia</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanon®) [39] Komparator
	<p>pacjentów dobrze reagujących na leczenie farmakologiczne. Skuteczność długoterminowa (ponad 24 tygodnie) nie została wykazana w przypadku zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych.</p> <p><u>Bulimia nervosa</u></p> <p>Dorośli i osoby w podeszłym wieku : Zalecana jest dawka 60 mg/dobę. Nie wykazano skuteczności długoterminowej (ponad 3 miesiące) w przypadku leczenia bulimii.</p> <p><u>Dorośli-wszystkiewskazania:</u> Zalecana dawka może być zwiększana lub zmniejszana. Dawki powyżej 80 mg/dobę nie zostały poddane ocenie klinicznej. Fluoksetyna może być podawana w postaci jednej dawki lub dawek podzielonych przyjmowanych podczas posiłków lub między posiłkami. Po zaprzestaniu podawania, substancje czynne produktu pozostają w organizmie przez okres kilku tygodni. Należy o tym pamiętać rozpoczynając leczenie lub je kończąc.</p> <p><u>Dzieci:</u></p> <p>Stosowanie fluoksetyny u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest zalecane, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia.</p> <p><u>Osoby w podeszłym wieku:</u></p> <p>Zalecana jest szczególna ostrożność w przypadku zwiększania dawki, na ogół dawka dobową nie powinna być większa niż 40 mg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 60mg/dobę. Mniejsze lub rzadziej stosowane dawkowanie (np. 20 mg co drugi dzień) po winny zostać rozważone w przypadku pacjentów z zaburzeniami wątroby, lub w przypadku pacjentów, u których równocześnie stosowane leki mogą wykazywać interakcje z produktem Seronil.</p> <p>Objawy odstawienia występują ce po zaprzestaniu stosowania produktu Seronil. Należy unikać nagłego odstawienia leku. Kończąc leczenie produktem Seronil dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie co najmniej jednego do dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji odstawiennych (patrz punkt 4.4 i 4.8). Jeśli po zmniejszeniu dawki leku lub przerwaniu leczenia pojawią się nietolerowane przez pacjenta objawy, można rozważyć wznowienie leczenia z użyciem wcześniej stosowanej dawki. Następnie lekarz może zalecić dalsze, stopniowe zmniejszanie dawki, ale w wolniejszym tempie.</p>	<p>od małej dawki początkowej zalecane jest w celu zminimalizowania potencjalnego nasilenia objawów lęku napadowego, co, jak się ogólnie uznaje, występuje w początkowym okresie leczenia choroby. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki, obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki, aż do maksymalnej dawki 60 mg na dobę. Pacjenci z zaburzeniem lękowym powinni być leczeni dostatecznie długo, aby zapewnić ustąpienie objawów. Okres ten może trwać kilka miesięcy lub nawet dłużej.</p> <p>FOBIA SPOŁĘCZNA</p> <p>Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.</p> <p>ZABURZENIE LĘKOWE UOGÓLNIONE</p> <p>Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.</p> <p>ZABURZENIE STRESOWE POURAZOWE</p> <p>Zalecana dawka to 20 mg na dobę. Jeśli po kilku tygodniach stosowania zalecanej dawki obserwowana odpowiedź kliniczna na leczenie jest niewystarczająca, niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść ze stopniowego zwiększania dawki o 10 mg, aż do maksymalnej dawki 50 mg na dobę. Długotrwałe leczenie powinno być regularnie oceniane.</p> <p>OBJAWY ZODSTAWIENIA OBSERWOWANE PO ZAKOŃCZENIU STOSOWANIA PAROKSETYNY</p> <p>Należy unikać nagłego odstawiania produktu leczniczego. W badaniach klinicznych stosowano schemat stopniowego odstawiania produktu leczniczego, w którym zmniejszano dobową dawkę paroksetyny co tydzień o 10 mg. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia wystąpią nietolerowane przez pacjenta objawy, należy rozważyć powrót do poprzednio stosowanej dawki. Następnie, lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób bardziej stopniowy.</p> <p>Szczególne populacje:</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i>(powyżej 65 lat)</p> <p>U osób w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu, ale zakres stężeń pokrywa się z obserwowanym u osób młodszych.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
		<p>Dawkowa nie należy rozpoczynać od dawki początkowej zalecanej u dorosłych. U niektórych pacjentów może być pomocne zwiększenie dawki. Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 40 mg na dobę.</p> <p><i>Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat</i></p> <p>Produktu leczniczego Xetanor nie należy stosować w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat/</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby</i></p> <p>Zwiększone stężenia paroksetyny w osoczu obserwuje się u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Z tego powodu dawkowanie powinno być ograniczone do dolnego zakresu dawek.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p><u>Postać farmaceutyczna:</u> Tabletki powlekane. Białe lub prawie białe podłużne tabletki, powlekane, z rowkiem dzielącym, o rozmiarach 5 x 10 mm.</p> <p><u>Sposób podania:</u> doustny.</p>	<p><u>Postać farmaceutyczna:</u> Tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane, o średnicy 10 mm, z linią podziału po obu stronach i nacięciem po bokach, z literą „P” na jednej stronie i liczbą „20” na drugiej stronie.</p> <p><u>Sposób podawania:</u> doustny.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na fluoksetynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu. Inhibitory monoaminooksydazy: Opisano poważne, a czasami śmiertelne reakcje u pacjentów otrzymujących leki z grupy SSRI (ang. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny) w skojarzeniu z inhibitorem monoaminooksydazy (IMAO), a także u pacjentów, którzy przerwali stosowanie leku z grupy SSRI i rozpoczęli leczenie inhibitorem MAO. Leczenie fluoksetyną można rozpocząć po upływie 2 tygodni po definitywnym zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO. Pewne przypadki przypominały objawy zespołu serotoninowego (który może przypominać i być diagnozowany jako złośliwy zespół neuroleptyczny).</p> <p>U pacjentów doświadczających takich reakcji mogą być skuteczne cyproheptadyna lub dantrolen. Objawy interakcji leku z inhibitorami MAO to: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia vegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego-dezorientacja, drażliwość oraz krańcowe pobudzenie przechodzące w stan delirium i śpiączki. Z tych względów przeciwwskazane jest stosowanie fluoksetyny w skojarzeniu z nieselektywnym inhibitorem MAO. Powinno upłynąć co najmniej 5 tygodni od przerwania leczenia fluoksetyną do rozpoczęcia stosowania inhibitora MAO. Jeśli fluoksetyna jest przepisywana do długotrwałego leczenia i (lub) w dużych dawkach, należy rozważyć dłuższą przerwę.</p> <p>Leczenie fluoksetyną można rozpocząć w następnym dniu po przerwaniu podawania odwracalnego inhibitora MAO (np. moklobemidu). Skojarzenie tych</p>	<p>Stwierdzona nadwrażliwość na paroksetynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Produkt leczniczy zawiera lecytynę sojową, która może być źródłem białka sojowego, w związku z tym u osób uczulonych na orzeszki ziemne lub soję, mogą wystąpić reakcje uczuleniowe. Przeciwwskazane jest stosowanie paroksetyny jednocześnie z i inhibitorami monoaminooksydazy (IMAO). W wyjątkowych okolicznościach linezolid (antybiotyk, który jest odwracalnym nieselektywnym inhibitorem MAO) można stosować w skojarzeniu z paroksetyną pod warunkiem, że możliwe jest prowadzenie ścisłej kontroli objawów zespołu serotoninowego oraz monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi.</p> <p>Leczenie paroksetyną można rozpocząć:</p> <p>– dwa tygodnie po zakończeniu stosowania nieodwracalnych inhibitorów MAO lub – co najmniej 24 godziny po zakończeniu stosowania odwracalnych inhibitorów MAO (np. moklobemidu, linezolidu).</p> <p>Co najmniej jeden tydzień powinien upłynąć od zakończenia leczenia paroksetyną do rozpoczęcia leczenia jakimkolwiek inhibitorem MAO.</p> <p>Nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z tiorydazyną, gdyż podobnie jak inne leki hamują ce aktywność enzymu w wątrobowego CYP450 2D6, paroksetyna może zwiększać stężenie tiorydazyny w osoczu. Podanie samej tiorydazyny może prowadzić do wydłużenia odstępu QTc, związanych z tym ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, takich jak torsades de pointes, i nagłej śmierci.</p> <p>Nie należy stosować paroksetyny w skojarzeniu z pimozidem.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
	leków nie jest zalecane.	
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p>Ostrzeżenia Wysypka i reakcje alergiczne: Opisano wysypkę, reakcje anafilaktoidalne oraz postępujące objawy ogólne, czasami poważne (dotyczące skóry, nerek, wątroby lub płuc). Jeśli wystąpi wysypka lub inne objawy alergii, dla których nie można ustalić alternatywnej etiologii, leczenie fluoksetyną należy przerwać.</p> <p>Środki ostrożności <i>Napady padaczkowe:</i> Napady padaczkowe stanowią potencjalne ryzyko związane z lekami przeciwdepresyjnymi. Dlatego, podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, fluoksetyna powinna być ostrożnie wprowadzana u pacjentów zgłaszających w wywiadzie napady drgawek. Leczenie należy przerwać u każdego pacjenta, u którego rozwiną się stany padaczkowe, lub jeśli występuje zwiększenie częstotliwości napadów. Stosowania fluoksetyny należy unikać u pacjentów z niestabilną padaczką, natomiast pacjentów z kontrolowaną padaczką należy dokładnie monitorować. <i>Mania:</i> Leki przeciwdepresyjne powinny być stosowane ostrożnie u pacjentów, u których wcześniej występowała mania lub hipomania. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, stosowanie fluoksetyny należy przerwać u pacjentów wchodzących w fazę maniakalną. <i>Czynność wątroby/nerek:</i> Fluoksetyna ulega znacznemu metabolizowaniu w wątrobie i jest wydalana przez nerki. Stosowanie mniejszych dawek, np. co drugi dzień, zaleca się pacjentom ze znacznymi zaburzeniami czynności wątroby. Podczas podawania fluoksetyny w dawce 20 mg/dobę przez okres 2 miesięcy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR <10 ml/min) wymagających dializy stężenia w osoczu fluoksetyny lub norfluoksetyny były takie same, jak u osób z grupy kontrolnej o prawidłowej czynności nerek. <i>Choroby serca:</i> W badaniach EKG u 312 pacjentów, którzy otrzymywali fluoksetynę w badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą, nie obserwowano anomalii przewodzenia, która powodowałaby blok serca. Jednakże, doświadczenia kliniczne dotyczące ostrej niewydolności serca są ograniczone, zalecane jest więc zachowanie ostrożności. <i>Zmniejszenie masy ciała:</i> U pacjentów stosujących fluoksetynę może wystąpić zmniejszenie masy ciała, zwykle proporcjonalne do początkowej masy ciała. <i>Cukrzyca:</i> U pacjentów z cukrzycą leczenie produktami z grupy SSRI może mieniać zdolność organizmu do kontroli stężenia glukozy. Podczas leczenia fluoksetyną występowała hipoglikemia, natomiast hiperglikemia pojawiała się po zaprzestaniu leczenia. Może okazać się konieczne dostosowanie dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków hipoglikemizujących. <i>Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby:</i></p>	<p>Leczenie paroksetyną powinno być ostrożnie rozpoczynane dwa tygodnie po zakończeniu leczenia z zastosowaniem nieodwracalnych inhibitorów MAO lub 24 godzin i po zakończeniu leczenia z zastosowaniem odwracalnych inhibitorów MAO. Dawkę paroksetyny należy zwiększać stopniowo, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.</p> <p><i>Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18lat</i> Produktu leczniczego Xetanor nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniach klinicznych obserwowano zachowania samobójcze (próby samobójcze i myślisamobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresja, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciw depresyjnymi, niż w grupie, której podawano placebo. Jeżeli mimo to zostanie podjęta decyzja o rozpoczęciu leczenia, w oparciu o istniejącą potrzebę kliniczną, należy uważnie obserwować pacjenta pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto, brak długoterminowych danych co do bezpieczeństwa stosowania paroksetyny u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania.</p> <p><i>Samobójstwo/myśli samobójcze lub pogorszenie stanu klinicznego</i> Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samouszkodzeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko to utrzymuje się, aż do wystąpienia wyraźnej remisji. Ponieważ przez pierwsze kilka tygodni leczenia lub dłużej może nie być poprawy, pacjent powinien być uważnie obserwowany, aż do jej wystąpienia. Z ogólnego doświadczenia klinicznego wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia. W innych zaburzeniach psychicznych, w których stosuje się paroksetynę, ryzyko zdarzeń związanych z samobójstwem może być także zwiększone. Poza tym, zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi epizodami depresyjnymi. Dlatego podczas leczenia pacjentów z innymi zaburzeniami psychicznymi należy zachować takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkim epizodem depresyjnym. Pacjenci ze zdarzeniami związanymi z samobójstwem w wywiadzie lub ci, którzy wykazują znaczny stopień myśli samobójczych przed rozpoczęciem leczenia, stanowią grupę wysokiego ryzyka dla wystąpienia myśli lub prób samobójczych i powinni znajdować się pod szczególną opieką podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych leków przeciwdepresyjnych prowadzonych wśród dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała większe ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat przyjmujących leki przeciwdepresyjne, niż u pacjentów przyjmujących</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
	<p>Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu jej wystąpienia. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest fluoksetyna, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi.</p> <p>Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia.</p> <p>Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy uważnie obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, wystąpienie zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.</p> <p><i>Aketyzja lub niepokój psychoruchowy:</i></p> <p>Stosowanie fluoksetyny wiązało się z rozwojem aketyzji, charakteryzującej się niepokojem subiektywnie odczuwanym jako nieprzyjemny lub przykry oraz koniecznością poruszania się, często połączoną z niemożliwością spokojnego usiedzenia lub ustania w miejscu. Największe prawdopodobieństwo wystąpienia tych objawów zachodzi w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. W przypadku pacjentów, u których takie objawy wystąpią, zwiększenie dawki może być szkodliwe.</p> <p><i>Objawy odstawienia obserwowane w przypadku przerwania leczenia lekami z grupy SSRI:</i></p> <p>Objawy odstawienia występują często w przypadku przerwania leczenia, zwłaszcza gdy leczenie przerwano nagle. W badaniach klinicznych zdarzenia niepożądane występowały po przerwaniu leczenia u około 60% pacjentów w</p>	<p>placebo. Pacjenci, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka, powinni w trakcie stosowania paroksetyny pozostawać pod szczególną opieką, zwłaszcza we wczesnym okresie leczenia lub po zmianie dawki. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o konieczności monitorowania każdego pogorszenia stanu klinicznego, czy pojawienia się zachowań lub myśli samobójczych oraz nietypowych zmian w zachowaniu i natychmiastowego zwrócenia się o poradę do lekarza, gdy tylko wystąpią takie objawy.</p> <p><i>Aketyzja/niepokój psychoruchowy</i></p> <p>Stosowanie paroksetyny wiąże się z rozwojem aketyzji, charakteryzującej się poczuciem wewnętrznego niepokoju i subiektywnie przykrym pobudzeniem psychoruchowym z niemożnością spokojnego siedzenia lub stania. Wystąpienie tych objawów jest najbardziej prawdopodobne w pierwszych kilku tygodniach leczenia. Zwiększenie dawki u pacjentów, u których objawy te wystąpią, może być szkodliwe.</p> <p><i>Zespół serotoninowy/złośliwy zespół neuroleptyczny</i></p> <p>W rzadkich przypadkach informowano o wystąpieniu zespołu serotoninowego lub objawów jak w złośliwym zespole neuroleptycznym u pacjentów przyjmujących paroksetynę jednocześnie z innymi lekami serotonergicznymi i (lub) neuroleptykami. Ponieważ zespół ten może stanowić zagrożenie dla życia, jeśli wystąpi grupa objawów, takich jak hipertermia, sztywność mięśni, drgawki Kloniczne mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwością szybkich zmian w zakresie czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego, w tym splątanie, drażliwość, skrajne pobudzenie przechodzące w majaczenie i śpiączkę), należy przerwać leczenie paroksetyną i rozpocząć objawowe leczenie wspomagające. Ze względu na ryzyko zespołu serotoninowego nie należy stosować paroksetyny jednocześnie z prekursorami serotoniny (takimi jak L-tryptofan, oksytryptan)</p> <p><i>Mania</i></p> <p>Podobnie jak w przypadku wszystkich leków przeciwdepresyjnych, paroksetynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z manią w wywiadzie. Należy przerwać leczenie paroksetyną u każdego pacjenta, u którego rozpoczyna się faza maniakałna.</p> <p><i>Zaburzenie czynności nerek/wątroby</i></p> <p>Zalecana jest ostrożność u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek lub u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.</p> <p><i>Cukrzyca</i></p> <p>U pacjentów z cukrzycją leczenie selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) może wpływać na kontrolowanie stężenia glukozy we krwi. Może okazać się konieczna zmiana dawkowania insuliny i (lub) doustnych leków o działaniu hipoglikemizującym.</p> <p><i>Padaczka</i></p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
	<p>grupie stosującej fluoksetynę oraz w grupie placebo 17 % zdarzeń niepożądanych w grupie otrzymującej fluoksetynę i 12% w grupie placebo miało charakter ciężki. Ryzyko wystąpienia objawów odstawiennych może zależeć od kilku czynników, do których należą czas trwania leczenia oraz wielkość dawki, a także tempo zmniejszania dawki. Najczęściej zgłaszane reakcje to: zawroty głowy, zaburzenia czucia (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenności intensywne marzenia sennie), osłabienie (astenia), pobudzenie lub lęk, nudności i (lub) wymioty, drżenie i bóle głowy. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Występują zwykle w ciągu pierwszych kilku dni po odstawieniu leku. Zwykle objawy te ustępują samoistnie w okresie 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 lub więcej miesięcy). Dlatego w przypadku zakończenia leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki produktu Seronil.</p> <p><i>Krwotoki</i></p> <p>Istnieją raporty dotyczące wylewów w obrębie skóry, takich jak wybroczyny oraz plamica, związanych z lekami z grupy SSRI. Wybroczyny opisywano jako zjawisko nieczęste podczas leczenia fluoksetyną. Inne krwawienia (np. krwawienia z dróg rodnych, krwawienia z przewodu pokarmowego i inne krwawienia w obrębie skóry lub śluzówki) były opisywane rzadko. Zalecana jest ostrożność w przypadku pacjentów stosujących leki z grupy SSRI, szczególnie w skojarzeniu z doustnymi środkami przeciwzakrzepowymi, lekami o znanym działaniu zaburzającym czynność płytek krwi (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne (klozapina), fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne [NSAID–ang. nonsteroidal anti-inflammatory drugs]) lub inne leki, które mogą zwiększyć ryzyko krwawienia, a także u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie.</p> <p><i>Terapia elektrowstrząsami:</i> Istnieją rzadkie doniesienia o przedłużających się napadach drgawkowych u pacjentów stosujących fluoksetynę i poddawanych leczeniu elektrowstrząsami, dlatego zalecana jest ostrożność.</p> <p><i>Dziurawiec zwyczajny:</i></p> <p>Może dojść do nasilenia działania serotoninergicznego, objawiającego się jako zespół serotoninowy, jeśli selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny oraz produkty ziołowe zawierające dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) stosowane są razem.</p> <p>Rzadko opisywano zespół serotoninowy lub objawy podobne do objawów złośliwego zespołu neuroleptycznego w związku z leczeniem fluoksetyną, szczególnie w przypadku jednoczesnego podawania z innymi lekami</p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych, należy zachować ostrożność podczas stosowania paroksetyny u pacjentów z padaczką.</p> <p><i>Napady drgawkowe</i></p> <p>U osób leczonych paroksetyną częstość napadów drgawkowych jest mniejsza niż 0,1%. Produkt leczniczy Xetanor należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpił napad drgawkowy.</p> <p><i>Leczenie elektrowstrząsami</i></p> <p>Doświadczenia kliniczne dotyczące jednoczesnego stosowania paroksetyny z elektrowstrząsami są ograniczone.</p> <p><i>Jaskra</i></p> <p>Podobnie jak pozostałe leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny, paroksetyna może powodować rozszerzenie źrenic, dlatego należy zachować ostrożność stosując paroksetynę u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem lub z jaskrą w wywiadzie.</p> <p><i>Zaburzenia czynności serca</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności serca należy zachować zwykłe środki ostrożności.</p> <p><i>Hiponatremia</i></p> <p>Podczas leczenia paroksetyną rzadko obserwowano z mniejsze stężenia sodu (hiponatremię) w osoczu, głównie u pacjentów w podeszłym wieku. Należy zachować ostrożność u pacjentów z grup ryzyka, np. w przypadku jednoczesnego stosowania leków i marskości wątroby. Hiponatremia zazwyczaj ustępuje po odstawieniu paroksetyny.</p> <p><i>Krwawienie</i></p> <p>Podczas stosowania produktów leczniczych z grupy SSRI informowano o nie prawidłowych krwawieniach w obrębie skóry, takich jak: wybroczyny i plamica. Informowano również o innych krwawieniach, np. z przewodu pokarmowego. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko krwawienia może być większe. Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących produkty lecznicze z grupy SSRI jednocześnie z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, produktami leczniczymi wpływającymi na czynność płytek krwi lub innymi produktami leczniczymi zwiększającymi ryzyko krwawienia (np. atypowe leki przeciwpsychotyczne, takie jak klozapina, pochodne fenotiazyny, większość trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), inhibitory COX-2), a także u pacjentów z krwawieniami w wywiadzie lub rozpoznaną skłonnością do krwawień.</p> <p><i>Interakcje z tamoksyfenem</i></p> <p>Paroksetyna może zmniejszać skuteczność tamoksyfenu. Zaleca się, aby lekarz rozważył zastosowanie innego leku przeciwdepresyjnego z minimalnym</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanor®) [39] Komparator
	<p>serotonergicznymi (między innymi L-tryptofanem) i (lub) neuroleptycznymi. Ponieważ zespoły te mogą wywołać stany potencjalnie zagrażające życiu (charakteryzujące się takimi objawami jak: hipertermia, sztywność mięśni, kloniczne skurcze mięśni, zaburzenia wegetatywne z możliwymi zaburzeniami czynności życiowych, zmiany stanu psychicznego-splątanie, drażliwość, krańcowe pobudzenie postępujące do delirium i śpiączki), należy przerwać wówczas leczenie fluoksetyną i rozpocząć leczenie objawowe.</p> <p>Jedna tabletkę produktu u Seronil 10 mg zawiera 0,55 mg sacharozy. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zaburzeniami wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego leku. Tabletki zawierają również glicerynę. Ponieważ duże dawki gliceryny mogą powodować bóle głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę, powinno się unikać przedawkowania. Mannitol (53,8 mg/tab) zawarty w tabletkach w przypadku dużych dawek może powodować łagodny efekt przeczyszczający.</p>	<p>wpływem na aktywność CYP2D6.</p> <p><i>Objawy z odstawienia obserwowane po zakończeniu stosowania paroksetyny</i> Objawy z odstawienia występują często po przerwaniu leczenia paroksetyną, szczególnie gdy leczenie przerwano nagle. W badaniach klinicznych działania niepożądane obserwowane po przerwaniu leczenia występowały u 30% pacjentów leczonych paroksetyną w porównaniu do 20% pacjentów przyjmujących placebo. Występowanie objawów z odstawienia nie oznacza, że leku zależnia lub wywołuje uzależnienie. Ryzyko objawów z odstawienia może Zależać od wielu czynników, do których należą czas trwania leczenia, wielkości stosowanej dawki i szybkość zmniejszania dawki. Zgłaszano zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje, wrażenie wstrząsów elektrycznych i szumy uszne), zaburzenia snu (w tym intensywne marzenia sennego), pobudzenie lub lęk, nudności, drżenie, splątanie, pocenie się, ból głowy, biegunkę, kołatanie serca, niestabilność emocjonalną, drażliwość i zaburzenia widzenia. Na ogół objawy te mają nasilenie łagodne do umiarkowanego, jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Objawy te występują zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po odstawieniu produktu leczniczego, jednak istnieją bardzo rzadkie doniesienia o ich wystąpieniu u pacjentów, którzy nieumyślnie pominęli dawkę. Na ogół objawy te ustępują samoistnie, zazwyczaj w ciągu 2 tygodni, chociaż u niektórych osób mogą utrzymywać się dłużej (2-3 miesiące lub dłużej). Dlatego zaleca się podczas odstawiania paroksetyny stopniowe zmniejszanie dawki przez kilka tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta.</p>
Działania niepożądane	<p>Intensywność oraz częstość działań niepożądanych może zmniejszać się wraz z czasem trwania leczenia i zwykle nie jest konieczne zaprzestanie leczenia. Podczas kończenia terapii opisywano objawy odstawienia związane z lekami z grupy SSRI, choć dostępne dane nie sugerują, by występowało uzależnienie. Częste objawy to: osłabienie, parestezje, bóle głowy, niepokój i nudności. Większość z nich jest łagodna i samoograniczająca. Stosowaniu fluoksetyny rzadko towarzyszyły takie objawy. Należy pamiętać, że stężenia fluoksetyny i Norfluoksetyny w osoczu zmniejszają się powoli po zakończeniu leczenia.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Seronil®.</p>	<p>Częstość i nasilenie niektórych z wymienionych poniżej działań niepożądanych mogą zmniejszać się w miarę trwania leczenia i na ogół nie prowadzą do przerwania leczenia.</p> <p>Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w pełnej wersji ChPL Xetanor®.</p>
Wpływ na płodność, ciążę i laktację	<p><u>Ciąża:</u></p> <p>Wyniki niektórych badań epidemiologicznych sugerują, iż stosowanie fluoksetyny w pierwszym trymestrze ciąży zwiększa ryzyko wystąpienia u dziecka wad układu sercowo-naczyniowego. Mechanizm tego działania jest nieznan. Ogólne dane sugerują, iż ryzyko wystąpienia wad sercowo-</p>	<p><u>Ciąża:</u></p> <p>Z niektórych badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie paroksetyny w pierwszym trymestrze ciąży wiąże ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych, szczególnie układu sercowo-naczyniowego (np. ubytki w przegrodzie międzykomorowej lub w przegrodzie międzyprzedsionkowej serca).</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanon®) [39] Komparator
	<p>naczyniowych u dzieci, których matki stosowały fluoksetynę w czasie ciąży, wnosi 2/100 w porównaniu do spodziewanego prawdopodobieństwa wystąpienia takich wad w populacji ogólnej wynoszącego 1/100. Dane epidemiologiczne sugerowały, iż stosowanie leków z grupy SSRI w czasie ciąży, szczególnie w zaawansowanej ciąży, może zwiększać ryzyko wystąpienia przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (PPHN–Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Obserwowane ryzyko to w przybliżeniu 5 przypadków na 1000 ciąż. W populacji ogólnej występują 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż. Dane dotyczące dużej liczby przypadków, kiedy płód był narażony na działanie leku, nie wskazują na działanie teratogenne fluoksetyny. Fluoksetyna może być stosowana podczas ciąży, lecz z należyтыми środkami ostrożności, szczególnie w ciąży zaawansowanej lub tuż przed akcją porodową, ponieważ donoszono o nasępujących o bjawach u noworodków: drażliwość , drżenie, hipotonia, ciągły płacz, trudności ze ssaniem i snem. Objawy te mogą wskazywać albo na wpływ serotonergiczny, albo na zespół dławicowy. Czas wystąpienia oraz trwania tych objawów może być związany z długim okresem półtrwania fluoksetyny (4-6 dni) i jej aktywnego metabolitu, norfluoksetyny (4-16 dni).</p> <p><u>Karmienie piersią:</u> Fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna są wydzielane z ludzkim mlekiem. Opisano niepożądane działania tych substancji u niemowląt karmionych piersią. Jeśli leczenie fluoksetyną jest uznawane za konieczne, należy rozważyć przerwanie karmienia piersią. Jednakże, jeśli karmienie piersią jest kontynuowane, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę fluoksetyny.</p> <p><u>Płodność:</u> Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że fluoksetyna może wpływać na jakość nasienia. Z opisów przypadków stosowania u ludzi niektórych leków z grupy SSRI wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.</p>	<p>Mechanizm tych zmian jest nieznany. Z danych wynika , że ryzyko urodzenia dziecka z wadą układu sercowo-naczyniowego w Wyniku narażenia na działanie paroksetyny stosowanej przez matkę w ciąży, wnosi mniej niż 2/100 w porównaniu do spodziewanego wskaźnika występowania tego rodzaju wad rozwojowych w populacji ogólnej wynoszącego około 1/100. Paroksetyna może być stosowana w ciąży tylko wtedy, kiedy istnieją bezwzględne wskazania. U kobiet w ciąży lub u kobiet, które planują ciążę lekarz powinien rozważyć alternatywną metodę leczenia. Należy unikać nagłego przerywania stosowania paroksetyny w ciąży. Należy obserwować noworodki, których matki kontynuowały przyjmowanie paroksetyny w późnym okresie ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze. U noworodków, których matki stosowały paroksetynę w późnym okresie ciąży, mogą wystąpić następujące objawy: zaburzenia oddechowe, sinica, bezdech, drgawki, wahania temperatury ciała, trudności w pobieraniu pokarmu, wymioty, hipoglikemia, hipertonia, hipotonia, hiperrefleksja, drżenie, drżączka ze zdenerwowania , drażliwość, letarg, nieustanny płacz, senność i trudności w zasypianiu. Objawy te mogą być spowodowane działaniem serotonergicznym lub mogą wystąpić jako objawy z odstawienia. W większości przypadków powikłania ujawniają się natychmiast lub wkrótce (<24 godz) po porodzie. Z badań epidemiologicznych wynika, że stosowanie w ciąży leków z grupy SSRI, szczególnie w późnym okresie ciąży, może zwiększać ryzyko przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodka (ang. PPHN-Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn). Zaobserwowane ryzyko wynosi około 5 przypadków na 1000 ciąż. W ogólnej populacji obserwuje się 1 do 2 przypadków PPHN na 1000 ciąż. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozród , ale nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.</p> <p><u>Laktacja</u> Paroksetyna w niewielkiej ilości jest wydzielana do mleka kobiecego. W opublikowanych badaniach, stężenia paroksetyny w surowicy niemowląt karmionych piersią były niewykrywalne (<2ng/ml) lub bardzo małe (<4 ng/ml) i u tych niemowląt nie obserwowano oznak działania leku. Jeśli nie przewiduje się objawów, można rozważyć karmienie piersią.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	<p>Choć wykazano, że fluoksetyna nie zaburza funkcji psychomotorycznych u zdrowych ochotników, każdy lek psychoaktywny może zaburzać zdolność oceny oraz umiejętności. Pacjentom należy zalecić unikanie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie niebezpiecznych maszyn aż do chwili, gdy będą pewni, że ich zachowanie nie uległo zaburzeniu.</p>	<p>Obserwacje kliniczne wykazały , że leczenie paroksetyną nie jest związane z zaburzeniem funkcji poznawczych i psychoruchowych. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych wpływających na czynności psychiczne, pacjenci powinni zachować ostrożność w trakcie kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Mimo że paroksetyna nie</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)	
	Fluoksetyna (Seronil®) [38] Komparator	Paroksetyna (Xetanol®) [39] Komparator
		zwiększa wywołanych przez alkohol zaburzeń sprawności psychicznej i ruchowej, to jednoczesne stosowanie paroksetyny i alkoholu nie jest zalecane.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Orion Corporation Orionintie 1FI-02200 Espoo Finlandia	Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. Hvězdova 1716/2b 140 78 Praga 4 Republika Czeska
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	R/3743	12074
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.09.1995 – pozw. nr 6376 Data przedłużenia pozwolenia: 03.12.2008–pozw. nr R/3743	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.02.200 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: brak danych.
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	-	-
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	-	-
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	-	-

Tabela 18. Charakterystyka Produktu Leczniczego: sertralina (Zotral®).

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
Grupa farmakoterapeutyczna/	Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny. Kod ATC: N06AB06.

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
kod ATC	
Mechanizm działania	<p>Sertralina jest silnym i swoistym inhibitorem wychwytu serotoniny (5HT) w komórkach nerwowych w badaniach in vitro, nasila działanie 5HT u zwierząt. Ma jedynie bardzo słaby wpływ na wychwyt zwrotny noradrenaliny i dopaminy. W dawkach leczniczych sertralina blokuje wychwyt serotoniny w płytkach krwi ludzi. W badaniach na zwierzętach nie wykazano, aby działała stymulująco, sedatywnie, cholinolitycznie lub kardiotoksycznie. W kontrolowanych badaniach u zdrowych ochotników sertralina nie powodowała sedacji, ani nie wpływała na sprawność psychomotoryczną. Jako selektywny inhibitor wychwytu 5HT, sertralina nie wpływa na przewodność katecholaminergiczną. Sertralina nie wykazuje powinowactwa do receptorów muskarynowych (cholinergicznym), serotoninowym, dopaminergicznym, adrenergicznym, histaminergicznym, GABA ani do receptorów benzodiazepinowym. Długotrwałe podawanie sertraliny zwierzętom prowadzi do zmniejszenia liczby i wrażliwości receptorów noradrenergicznych w mózgu. Podobny efekt obserwowano podczas podawania innych leków przeciwdepresyjnych i stosowanych w leczeniu ZO-K. Nie wykazano, aby sertralina miała potencjał uzależniającego. W kontrolowanym, metodą podwójnie ślepej próby, z użyciem placebo badaniu porównawczym skłonności do nadużywania sertraliny, alprazolamu i d-amfetaminy u ludzi, sertralina nie powodowała dodatkowych efektów subiektywnych wskazujących na możliwość nadużywania. Z drugiej strony uczestnicy badania oceniali zarówno alprazolam, jak i d-amfetaminę znacznie wyżej niż placebo pod względem satysfakcji związanej ze stosowaniem leku, euforii i możliwości nadużywania. Sertralina nie powoduje ani stymulacji, ani niepokoju, jakie są związane z d-amfetaminą, jak też nie wykazuje działania uspokajającego i zaburzeń psychoruchowych związanych ze stosowaniem alprazolamu. Sertralina nie wywołuje dodatniego wzmocnienia u małp reżus szkolonych w zakresie samodzielnego podawania kokainy, jak też nie zastępuje ani d-amfetaminy, ani pentobarbitalu jako bodźca dyskryminującego u małp reżus.</p>
Wskazania do stosowania	<p>Sertralina jest wskazana w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Epizodów dużej depresji. Zapobieganiu nawrotowi epizodów dużej depresji; - Lęku napadowego z towarzyszącą (lub nie) agorafobią. -Zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych (ZO-K) u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku 6-17lat. -Zespołu lęku społecznego. -Zespołu lęku pourazowego, tzw. post-traumatic stress disorder (PTSD).
Dawkowanie	<p>Sertralina powinna być podawana jeden raz na dobę, rano lub wieczorem. Sertralinę w postaci tabletek można przyjmować z posiłkami lub niezależnie od nich.</p> <p><u>Początek leczenia Depresja i ZO-K</u></p> <p>Leczenie sertralina należy rozpocząć od dawki 50 mg na dobę. Lęk napadowy, PTSD i zespół lęku społecznego Leczenie należy rozpocząć od dawki 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka powinna być zwiększona do 50 mg na dobę. Ten schemat dawkowania powoduje zmniejszenie częstości działań niepożądanych charakterystycznych dla początkowej fazy leczenia zaburzenia lękowego z napadami lęku.</p> <p><u>Zwiększanie dawki Depresja, ZO-K, lęk napadowy, zespół lęku społecznego, i PTSD</u></p> <p>Pacjenci niereagujący na dawkę 50 mg, mogą wymagać jej zwiększenia. Zmian dawkowania należy dokonywać w odstępach co najmniej jednego tygodnia, każdorazowo o 50 mg, aż do maksymalnej dawki 200 mg na dobę. Biorąc pod uwagę okres półtrwania eliminacji sertraliny (wynoszący 24 h), nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień. Początek działania terapeutycznego może nastąpić w ciągu 7 dni, jednakże dla osiągnięcia pełnego efektu potrzeba zwykle więcej czasu (szczególnie w przypadku ZO-K).</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące</u></p> <p>W okresie długotrwałego leczenia podtrzymującego dawkowanie powinno być utrzymane na najniższym poziomie zapewniającym efekt terapeutyczny, a następnie dostosowywane zależnie od potrzeby.</p> <p><u>Depresja</u></p> <p>Długotrwałe leczenie może być również konieczne w celu zapobiegania nawrotom epizodów dużej depresji. W większości przypadków zalecana dawka jest taka sama, jaką stosuje się w trakcie bieżącego epizodu. Chorzy na depresję powinni być leczeni wystarczająco długo, co najmniej 6 miesięcy, aby upewnić się, że objawy choroby ustąpiły.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
	<p><u>Lęk napadowy i ZO-K</u></p> <p>W przypadku lęku napadowego i ZO-K należy regularnie oceniać potrzebę kontynuowania leczenia, ponieważ w tych zaburzeniach zdolność zapobiegania nawrotom nie została udowodniona.</p> <p><u>Pacjenci pediatryczni</u></p> <p>Stosowanie u dzieci i młodzieży z ZO-K</p> <p>Wiek 13-17 lat: początkowo 50 mg na dobę.</p> <p>Wiek 6-12 lat: początkowo 25 mg na dobę. Po tygodniu dawka może być zwiększona do 50 mg na dobę. Gdy brak spodziewanego efektu po dawce 50 mg na dobę, można zwiększać kolejne dawki przez okres kilku tygodni, w zależności od potrzeb. Dawka maksymalna wynosi 200 mg na dobę. Zwiększając dawkę dobową powyżej 50 mg należy wziąć jednak pod uwagę mniejszą masę ciała u dzieci w porównaniu z dorosłymi. Nie należy zmieniać dawkowania częściej niż raz na tydzień. Nie wykazano skuteczności stosowania leku w przypadkach dużej depresji u dzieci. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania leku dla dzieci poniżej 6 roku życia.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</u></p> <p>U pacjentów w podeszłym wieku lek należy stosować ostrożnie, ponieważ może u nich występować zwiększone ryzyko hiponatremii.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby</u></p> <p>U pacjentów z niewydolnością wątroby sertralinę należy stosować ostrożnie. Należy stosować mniejsze dawki leku lub zmniejszyć częstość jego podawania. Ponieważ brak odpowiednich danych klinicznych, sertraliny nie należy stosować u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p><u>Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek</u></p> <p>U pacjentów z niewydolnością nerek dostosowanie dawki nie jest wymagane. Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia sertralina. Należy unikać nagłego odstawienia. Zaprzącając leczenia sertralina, należy stopniowo zmniejszać dawkę przez okres co najmniej jednego lub dwóch tygodni, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia reakcji z odstawienia. Jeżeli po zmniejszeniu dawki lub po zakończeniu leczenia wystąpią objawy odstawienia leku, należy rozważyć ponowne podanie zaleconej dawki. Następnie lekarz może kontynuować zmniejszanie dawki, ale w sposób stopniowy.</p>
Forma podania/ postać farmaceutyczna	<p><u>Postać farmaceutyczna:</u> Tabletki powlekane. Białe, powlekane, owalne, obustronnie wypukłe, 10 x 5 mm, tabletki z rowkiem po jednej stronie i wytłoczoną literą L po drugiej. Tabletkę można podzielić na równe dawki.</p> <p><u>Sposób podania:</u> doustny.</p>
Przeciwwskazania	<p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie nieodwracalnych inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko zespołu serotoninowego, który przebiega z objawami takimi jak pobudzenie psychoruchowe, drżenie mięśniowe i hipertermia. Nie należy rozpoczynać stosowania sertraliny w ciągu co najmniej 14 dni od zakończenia leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Sertralina należy odstawić na co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem leczenia nieodwracalnym inhibitorem MAO. Jednoczesne stosowanie pimozydu jest przeciwwskazane.</p>
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	<p><u>Zespół serotoninowy</u> (ang. Serotonin Syndrome, SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS) Rozwój potencjalnie zagrażających życiu zespołów, takich jak zespół serotoninowy (SS) lub złośliwy zespół neuroleptyczny (NMS), zaobserwowano u osób przyjmujących SSRI, w tym u pacjentów przyjmujących sertralina. Ryzyko wystąpienia SS lub NMS wzrasta, gdy leki serotonergiczne (w tym tryptany) stosuje się równocześnie z lekami, które upośledzają metabolizm serotoniny (w tym inhibitorami MAO), lekami przeciwpsychotycznymi i innymi antagonistami dopaminy. Pacjenta należy obserwować pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołów SS lub NMS.</p> <p>Zmiana z selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych Istnieją ograniczone doświadczenia z kontrolowanych badań na temat optymalnego czasu zmiany z SSRI, leków przeciwdepresyjnych lub leków przeciwobsesyjnych na sertralina. Podczas takiej zmiany należy zachować ostrożność i rozsądną ocenę medyczną, szczególnie w przypadku zmiany z leków długo działających, takich jak fluoksetyna. Inne leki serotonergiczne, np. tryptofan, fenfluramina i agoniści 5-HT.</p> <p>Sertralina z innymi lekami, które nasilają działanie neuroprzeżywania serotonergicznego, takimi jak tryptofan lub fenfluramina czy agoniści 5-HT,</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
	<p>będz produktami ziołowymi zawierającymi dziurawiec (<i>Hypericum perforatum</i>), należy przyjmować ostrożnie, a w miarę możliwości należy unikać tych połączeń ze względu na możliwość interakcji farmakodynamicznych.</p> <p><i>Aktywacja hipomanii lub manii</i></p> <p>U niewielkiego odsetka pacjentów leczonych dopuszczonymi do obrotu lekami przeciwdepresyjnymi i lekami przeciwobsesyjnymi, w tym sertralina, obserwowano objawy manii i (lub) hipomanii. Dlatego sertralina należy stosować ostrożnie u pacjentów z epizodami manii i (lub) hipomanii w wywiadzie. Konieczna jest ścisła obserwacja przez lekarza. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta wchodzącego w fazę maniakałną.</p> <p><i>Schizofrenia</i></p> <p>U pacjentów ze schizofrenią może dojść do nasilenia objawów psychotycznych.</p> <p><i>Napady padaczkowe</i></p> <p>U pacjentów leczonych sertralina mogą wystąpić napady padaczkowe. Należy unikać stosowania sertraliny u pacjentów z niestabilną padaczką, a pacjentów z kontrolowaną padaczką należy uważnie monitorować. Sertralina należy odstawić u każdego pacjenta, u którego wystąpią napady padaczkowe.</p> <p><i>Samobójstwo, myśli samobójcze lub kliniczne nasilenie choroby</i></p> <p>Depresja związana jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia oraz samobójstwa. Ryzyko to utrzymuje się do czasu uzyskania pełnej remisji. Ponieważ poprawa może nie nastąpić w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia lub dłużej, pacjentów należy poddać ścisłej obserwacji do czasu wystąpienia poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnym etapie powrotu do zdrowia. Inne zaburzenia psychiczne, w których przepisywana jest sertralina, mogą być również związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zachowań samobójczych. Ponadto zaburzenia te mogą współistnieć z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. W związku z tym u pacjentów leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych należy podjąć takie same środki ostrożności, jak u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami depresyjnymi. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych nad lekami przeciwdepresyjnymi, stosowanymi u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi, wykazała zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat, stosujących leki przeciwdepresyjne. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i w przypadku zmiany dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy podwyższonego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy uprzedzić o konieczności zwrócenia uwagi na każdy objaw klinicznego nasilenia choroby, zachowania lub myśli samobójcze oraz nietypowe zmiany w zachowaniu, a w razie ich wystąpienia, o konieczności niezwłocznego zwrócenia się do lekarza.</p> <p><i>Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat</i></p> <p>Sertralina nie powinna być stosowana w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami obsesyjno-kompulsyjnymi w wieku 6-17 lat. W toku prób klinicznych zachowania samobójcze (myśli i próby samobójcze) oraz wrogość (szczególnie agresję, zachowania buntownicze i przejawy gniewu) obserwowano częściej u dzieci i młodzieży leczonych lekami przeciwdepresyjnymi niż w grupie, której podawano placebo. Jeśli na skutek istniejącej potrzeby klinicznej podjęta jednak zostanie decyzja o leczeniu, pacjent powinien być uważnie obserwowany pod kątem wystąpienia objawów samobójczych. Ponadto brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania. Stan zdrowia dzieci leczonych długotrwale powinien być kontrolowany przez lekarza w celu wykrycia nieprawidłowości w tych układach narządów.</p> <p><i>Nieprawidłowe krwawienie/krwotok</i></p> <p>Istnieją doniesienia o nieprawidłowych krwawieniach skórnych, takich jak wybroczyny i plamica, oraz innych incydentach krwotocznych, takich jak krwawienie z przewodu pokarmowego lub krwawienie ginekologiczne, po dczas stosowania SSRI. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów przyjmujących SSRI, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania leków, o których wiadomo, że wykazują niekorzystny wpływ na czynność płytek (np. antykoagulanty, nietypowe leki przeciwpsychotyczne i pochodne fenotiazyny, większość trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych, kwas acetylosalicylowy i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)), jak również u pacjentów z zaburzeniami związanymi z krwawieniem w wywiadzie.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa) Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
	<p style="text-align: center;"><i>Hiponatremia</i></p> <p>Podczas leczenia lekami z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, może wystąpić hiponatremia. W wielu przypadkach wydaje się, że hiponatremia jest wynikiem zespołu niewłaściwego wydzielenia hormonu antydiuretycznego (SIADH). Opisano przypadki spadku stężenia sodu w surowicy poniżej 110 mmol/l. U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia hiponatremii podczas stosowania leków z grup SSRI lub SNRI może być większe. Także pacjenci przyjmujący leki moczopędne lub z innego powodu narażeni na spadek objętości osocza mogą być narażeni na większe ryzyko. U pacjentów z objawową hiponatremią należy rozważyć odstawienie sertraliny i wdrożenie odpowiedniego postępowania medycznego. Do objawów przedmiotowych i podmiotowych hiponatremii należy ból głowy, trudności z koncentracją, zaburzenia pamięci, splątanie, osłabienie i zaburzenia równowagi, które mogą prowadzić do upadków. Objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z cięższymi i (lub) bardziej nagłymi przypadkami obejmują omamy, omdlenia, drgawki, śpiączkę, zatrzymanie oddechu oraz zgon.</p> <p style="text-align: center;"><i>Objawy odstawienia obserwowane po przerwaniu leczenia sertralina</i></p> <p>Objawy odstawienia po przerwaniu leczenia występują często, szczególnie w przypadku nagłego odstawienia. W badaniach klinicznych wśród pacjentów leczonych sertralina częstość zgłaszanych reakcji związanych z odstawieniem leku wynosiła 23% u osób odstawiających sertralina w porównaniu z 12% u osób, które nadal otrzymywały leczenie sertralina. Ryzyko objawów odstawienia może zależeć od wielu czynników, w tym czasu stosowania i dawki leku, a także szybkości redukcji dawek. Najczęściej zgłaszanymi reakcjami są zawroty głowy, zaburzenia czuciowe (w tym parestezje), zaburzenia snu (w tym bezsenność i intensywne sny), pobudzenie lub niepokój, nudności i (lub) wymioty, drżenia i bóle głowy. Zazwyczaj objawy te mają łagodne lub umiarkowane nasilenie; jednak u niektórych pacjentów mogą być ciężkie. Zazwyczaj występują w ciągu pierwszych kilku dni po przerwaniu leczenia, lecz istnieją bardzo rzadkie doniesienia na temat wystąpienia takich objawów u pacjentów, którzy przez niedopatrzenie pominęli dawkę leku. Zazwyczaj objawy te mają charakter samoograniczający i zwykle ustępują w ciągu 2 tygodni, choć u niektórych osób utrzymują się dłużej (2–3 miesiące lub więcej). Dlatego przy przerywaniu leczenia zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek sertraliny w okresie kilku tygodni lub miesięcy, w zależności od potrzeb pacjenta.</p> <p style="text-align: center;"><i>Aktywność/pobudzenie psychoruchowe</i></p> <p>Stosowanie sertraliny może być związane z wystąpieniem aktywności, która charakteryzuje się subiektywnie nieprzyjemnym lub uciążliwym pobudzeniem psychoruchowym i koniecznością poruszania się, czemu często towarzyszy niezdolność do siedzenia lub stania bez ruchu. Zaburzenie to występuje najczęściej w okresie pierwszych kilku tygodni leczenia. U pacjentów, u których wystąpią te objawy, zwiększanie dawek leku może być szkodliwe.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niewydolność wątroby</i></p> <p>Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana przez wątrobę. Badanie farmakokinetyczne z zastosowaniem wielu dawek u pacjentów z niewielką, stabilną marskością wątroby wykazało wydłużenie okresu połowicznej eliminacji oraz około trzykrotnie większe wartości AUC i C_{max} w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie zaobserwowano istotnych różnic w stopniu wiązania się leku z białkami osocza między obiema grupami. Podczas stosowania sertraliny u pacjentów z chorobami wątroby należy zachować ostrożność. W przypadku podawania sertraliny pacjentom z niewydolnością wątroby należy rozważyć zmniejszenie dawek leku lub jego rzadsze podawanie. Sertralina nie powinna być stosowana u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.</p> <p style="text-align: center;"><i>Niewydolność nerek</i></p> <p>Sertralina jest w znacznym stopniu metabolizowana, a wydalanie niezmiennego leku z moczem stanowi mniej istotną drogę eliminacji. W badaniach z udziałem pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30–60 ml/min) bądź z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 10–29 ml/min), po zastosowaniu wielokrotnych dawek parametry farmakokinetyczne (AUC 0–24 lub C_{max}) nie różniły się w sposób istotny od wartości u osób z grupy kontrolnej. Sertralina nie wymaga korygowania dawek odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.</p> <p style="text-align: center;"><i>Stosowanie u osób w podeszłym wieku</i></p> <p>Ponad 700 pacjentów w podeszłym wieku (>65 lat) uczestniczyło w badaniach klinicznych. Schemat i częstość reakcji niepożądanych u osób starszych były podobne, jak wśród pacjentów młodszych. Lek z grup SSRI lub SNRI, w tym sertralina, mogą jednak być związane z przypadkami klinicznie istotnej hiponatremii u osób w podeszłym wieku, którzy mogą być bardziej narażeni na to zdarzenie niepożądane.:</p> <p style="text-align: center;"><i>Cukrzyca</i></p> <p>U pacjentów z cukrzycą leczenie lekami z grupy SSRI może zmieniać poziom glikemii, może zachodzić konieczność dostosowania dawki insuliny i (lub) doustnych leków przeciwcukrzycowych. Terapia elektrowstrząsowa (EW) Nie przeprowadzono badań klinicznych określających ryzyko lub korzyści związane z jednoczesnym</p>

Cecha	<p style="text-align: center;">Substancja czynna (nazwa handlowa)</p> <p style="text-align: center;">Sertralina (Zotral®) [42] Komparator</p>
	<p style="text-align: center;">stosowaniem EW i sertraliny. <i>Sok grejpfrutowy</i></p> <p style="text-align: center;">Stosowanie sertraliny z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane. <i>Nieprawidłowości dotyczące badań przesiewowych moczu</i></p> <p>U pacjentów przyjmujących sertralinę opisywano przypadki fałszywie dodatnich wyników immunologicznych testów przesiewowych na obecność benzodiazepin w moczu. Jest to spowodowane brakiem swoistości testów przesiewowych. Fałszywie dodatnich wyników można się spodziewać jeszcze przez kilka dni po zakończeniu leczenia sertralina. Testy potwierdzające, takie jak chromatografia gazowa i (lub) spektrometria mas, pozwolą odróżnić sertralina od benzodiazepin. <i>Jaskra z wąskim kątem</i></p> <p>Produkty lecznicze z grupy SSRI, w tym sertralina mogą wpływać na wielkość źrenicy, czego efektem jest jej rozszerzenie. Rozszerzenie źrenicy może powodować zwężenie kąta oka, w wyniku czego następuje zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego oraz rozwój jaskry z zamkniętym kątem, szczególnie u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące. Należy zachować ostrożność podczas stosowania sertraliny u pacjentów z jaskrą z zamkniętym kątem lub jaskrą w wywiadzie. <i>Nietolerancja laktozy</i></p> <p>Pacjenci z takimi rzadkimi dziedzicznymi chorobami, jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy (typu Lapp) czy zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu.</p>
<p style="text-align: center;">Działania niepożądane</p>	<p>Najczęstszym działaniem niepożądanym są nudności. W leczeniu zespołu lęku społecznego u 14% mężczyzn występowały zaburzenia seksualne (niezdolność do ejakulacji) w porównaniu z 0% w grupie placebo. Te działania niepożądane są zależne od dawki i często mają charakter przemijający podczas dalszego leczenia. Profil działań niepożądanych często obserwowanych w kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą, z udziałem pacjentów z ZO-K, napadami paniki, PTSD i zespołem lękuspołecznego był podobny do zaobserwowanego w badaniach klinicznych pacjentów z depresją.</p> <p style="text-align: center;">Szczegółowy opis działań niepożądanych znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego Zotral® [42]</p>
<p style="text-align: center;">Wpływ na płodność, ciążę i laktację</p>	<p style="text-align: center;"><u>Ciąża</u></p> <p>Nie są dostępne odpowiednio kontrolowane badania dotyczące stosowania leku u kobiet w ciąży. Jednak w przeprowadzonych badaniach doświadczalnych nie obserwowano wad wrodzonych wywołanych przez sertralina. Badania na zwierzętach wykazały wpływ leku na płodność, prawdopodobnie spowodowany toksycznym działaniem farmakodynamicznym substancji na matkę, a także bezpośrednim działaniem farmakodynamicznym substancji na płód. Zaobserwowano, że stosowanie sertraliny w trakcie ciąży powoduje objawy odpowiadające objawom odstawienia u niektórych noworodków, których matkom podawano sertralina. To zjawisko obserwowano również po innych lekach przeciwdepresyjnych z grupy SSRI. Nie zaleca się stosowania sertraliny w czasie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety uzasadnia taką potrzebę, a potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad ewentualnymi zagrożeniami. Jeśli matka kontynuuje stosowanie sertraliny w późnych okresach ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, noworodka należy poddać obserwacji. Po stosowaniu sertraliny przez matkę w późnych okresach ciąży, u noworodka mogą wystąpić następujące objawy: niewydolność oddechowca, sinica, bezdech, napady drgawkowe, wahania temperatury ciała, trudności z przyjmowaniem pokarmu, wymioty, hipoglikemia, wzmożone napięcie mięśniowe, obniżone napięcie mięśniowe, wygórowanie odruchów, drżenia mięśniowe, skurcze mięśni, drażliwość, podsypanie, ciągły płacz, senność i zaburzenia snu. Objawy te mogą wynikać albo z działań sero tonergicznymi, albo z wystąpienia objawów odstawienia. W większości przypadków powikłania występują natychmiast lub wkrótce po porodzie (w ciągu mniej niż 24 godzin). Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że stosowanie inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny u kobiet w ciąży, zwłaszcza w trzecim trymestrze, może zwiększać ryzyko występowania zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka (PPHN). Zaobserwowano 5 takich przypadków na 1000 kobiet w ciąży. W populacji ogólnej stwierdza się 1 do 2 przypadków zespołu przetrwałego nadciśnienia płucnego noworodka na 1000 kobiet w ciąży.</p> <p style="text-align: center;"><u>Laktacja</u></p> <p>Opublikowane dane dotyczące stężeń sertraliny w mleku matki wskazują, że do mleka przenikają niewielkie ilości sertraliny i jej metabolitu N-desmetylosertraliny.</p>

Cecha	Substancja czynna (nazwa handlowa)
	Sertralina (Zotral®) [42] Komparator
	<p>U niemowląt karmionych piersią stwierdzano na ogół bardzo niskie lub niewykrywalne wartości stężenia leku w surowicy, z pojedynczym wyjątkiem niemowlęcia ze stężeniem sertraliny odpowiadającym około 50% wartości stwierdzanej u matki (jednak bez zauważalnego wpływu na stan zdrowia tego niemowlęcia). Dotychczas nie donoszono o jakichkolwiek działaniach niepożądanych u niemowląt karmionych piersią przez matki stosujące sertralinę, jednak nie można wykluczyć ryzyka takich działań. Nie zaleca się stosowania leku u matek karmiących piersią, chyba że w ocenie lekarza związane z tym korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p><u>Wpływ na płodność</u></p> <p>Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania sertraliny w parametrach płodności. Z opisów przypadków stosowania niektórych leków z grupy SSRI u ludzi wynika, że wpływ na jakość nasienia jest przemijający. Dotychczas nie zaobserwowano wpływu na płodność u ludzi.</p>
Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	Farmakologiczne badania kliniczne wykazały, że sertralina nie wpływa na sprawność psychomotoryczną. Leki przeciwdepresyjne mogą jednak upośledzać psychiczne lub fizyczne funkcje konieczne do sprawnego wykonywania potencjalnie niebezpiecznych zadań, takich jak prowadzenie samochodu lub obsługiwanie maszyn, przed czym należy przestrzec pacjenta.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	11130
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.12.2004
Warunki lub ograniczenia dotyczące zaopatrzenia i stosowania	-
Inne warunki i wymagania dotyczące dopuszczenia do obrotu	-
Warunki i ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego	-

Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna, tabletki dojelitowe) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

10. ANKIETA DOTYCZĄCA ZGODNOŚCI PRZEPROWADZENIA ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO Z „WYTYCZNYMI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH”

Dane podstawowe

Tytuł analizy problemu decyzyjnego :	Produkt leczniczy Depratal® (duloksetyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.
Autorzy analizy problemu decyzyjnego:	[REDACTED]
Data wypełnienia ankiety (dd-mm-rr):	17.12.2018

Pytanie	Sprawdzenie (rozdziały, w których podano te informacje)
1. Informacje wstępne	
<i>Czy zamieszczono informacje o autorach analizy i wkładzie każdego z nich w opracowanie analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o ewentualnym konflikcie interesów Autorów analizy?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zamieszczono informacje o Zleceniodawcy opracowania dowodów naukowych dołączonych do wniosku?</i>	Tak, str. 2
<i>Czy zdefiniowano cel analizy?</i>	Tak, rozdz. 1, str. 10.
2. Analiza problemu decyzyjnego	
2.1. Problem zdrowotny	
<i>Czy analiza problemu decyzyjnego pozwala poprawnie zbudować kryteria włączenia badań do analizy według schematu PICOS (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)?</i>	Tak, rozdz. 2; rozdz. 3, rozdz. 4, rozdz. 5.
<i>Czy przedstawiono opis problemu zdrowotnego, dokonany w oparciu o wiarygodne źródła informacji?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.1. Definiowanie problemu zdrowotnego	
<i>Czy podano definicję jednostki chorobowej wraz z kodem ICD-10 oraz ogólną klasyfikację?</i>	Tak, rozdz. 2.1.
<i>Czy jeśli przedmiotem analiz jest szczególna populacja docelowa (np. określone stadium zaawansowania choroby) przedstawiono zarówno zwięzły opis ogólny jednostki chorobowej jak i szczegółową charakterystykę docelowego problemu zdrowotnego (np. określony stopień zaawansowania)?</i>	Tak, rozdz. 2.
2.1.2. Etiologia i patogeneza	
<i>Czy opisano przyczyny i mechanizm rozwoju choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
<i>Czy przedstawiono czynniki ryzyka wystąpienia choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.2.
2.1.3. Rozpoznawanie	
<i>Czy opisano zasady i kryteria rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy przedstawiono badania niezbędne do postawienia/potwierdzenia diagnozy analizowanej choroby, z uwzględnieniem warunków polskich?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy powołano się na wiarygodne źródła, najlepiej na wytyczne kliniczne oparte na przeglądzie systematycznym dowodów naukowych dotyczące rozpoznawania choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy jeżeli w rozpoznawaniu analizowanej choroby stosowane są swoiste skale lub testy, zostały one scharakteryzowane z podaniem punktów odcięcia i informacji o ich walidacji?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
2.1.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	
<i>Czy opisano naturalny przebieg choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy opisano objawy/zespoły objawów ze szczególnym uwzględnieniem tych istotnych z punktu widzenia chorego?</i>	Tak, rozdz. 2.3.
<i>Czy w opisie zawarto wskazanie czynników rokowniczych oraz czynników</i>	Tak, rozdz. 2.4.

<i>wpływających na przebieg choroby?</i>	
<i>Czy omówiono związaną z chorobą utratę jakości życia?</i>	Tak, rozdz. 2.5.2.
<i>Czy przedstawiono sposób monitorowania postępu choroby?</i>	Tak, rozdz. 2.6.1.
<i>Czy z rozdziału jednoznacznie wynika, które punkty końcowe badań klinicznych można uznać za punkty końcowe istotne klinicznie?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 2.4, rozdz. 2.6.1.
2.1.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą	
<i>Czy przedstawiono dane epidemiologiczne dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy przedstawiono dane dotyczące zapadalności i chorobowości w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy dane epidemiologiczne (w tym zapadalność i chorobowość) przedstawiono ze szczególnym zwróceniem uwagi na dane dla polskiej populacji?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
<i>Czy przedstawiono w sposób ogólny problem zdrowotny z perspektywy zdrowia publicznego (obciążenia społeczno-ekonomiczne)?</i>	Tak, rozdz. 2.5.3.
2.1.6. Aktualne postępowanie medyczne	
<i>Czy opisano zalecane leczenie, najlepiej na podstawie wytycznych klinicznych opartych na dowodach?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 2.7.
<i>Czy opisano sposoby leczenia zalecane w polskich wytycznych klinicznych?</i>	Tak, rozdz. 2.6 i rozdz. 2.7.
<i>Czy przedstawiono sposób leczenia w poszczególnych stopniach zaawansowania choroby, z naciskiem na stadium, w którym ma być stosowana terapia stanowiąca przedmiot oceny?</i>	Tak, rozdz. 2.6.
<i>Czy przedstawiono zestawienie opcji terapeutycznych aktualnie w Polsce refundowanych w ocenianym wskazaniu?</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.
2.2. Wybór populacji docelowej	
<i>Czy przedstawiono charakterystykę populacji docelowej?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy porównano wskazania zarejestrowane ze wskazaniami rozpatrywanymi w analizie?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy uzasadniono ewentualne zawężenie/rozszerzenie wskazań?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów (np. wyróżnionej ze względu na obecność konkretnej mutacji genowej), podano oddzielnie kryteria dodatkowe, służące wyodrębnieniu ocenianej subpopulacji?</i>	
<i>Czy jeśli oceniana technologia będzie stosowana w szczególnej subpopulacji pacjentów, wykazano że zawężona populacja da się jednoznacznie wyodrębnić za pomocą wskazanych kryteriów; jeśli tak nie jest, czy przeanalizowano przyczyny i konsekwencje takiego stanu rzeczy?</i>	Tak, rozdz. 2.
<i>Czy określono potencjalną liczebność populacji ze szczególnym uwzględnieniem danych polskich, jeśli są one dostępne?</i>	Tak, rozdz. 2.5.1.
2.3. Interwencja	
<i>Czy przedstawiono informacje dotyczące dopuszczenia do obrotu oraz podmiotu odpowiedzialnego i/lub wnioskodawcy?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy w przypadku interwencji dopuszczanej do obrotu na terenie Polski podano datę rejestracji oraz wszystkie zarejestrowane wskazania?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy dla technologii niezarejestrowanych w Polsce podano daty i miejsca ich rejestracji w innych krajach oraz warunki określone przez instytucje rejestrujące, w szczególności FDA, o ile dane takie są dostępne?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat tego czy w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wskazano szczególne warunki dopuszczenia oraz czy dopuszczenie jest terminowe?</i>	Tak, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat mechanizmu działania, grupy terapeutycznej, kodu ATC?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano warunki, w jakich oceniana technologia ma być dostępna lub refundowana?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii oraz niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat niezbędnego monitorowania stosowania technologii oraz niezbędne informacje dodatkowe?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy podano informacje na temat statusu refundacyjnego w Polsce, z podaniem zakresu</i>	Tak, rozdz. 2.6.2.

<i>wskazań objętych refundacją, w tym zakresu wskazań pozarejestacyjnych?</i>	
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat miejsca ocenianej technologii w terapii bądź diagnostyce: linia leczenia, czy jest to technologia stosowana samodzielnie, czy dodana do dotychczasowego standardu leczenia (ang. add-on)?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy na podstawie aktualnych wytycznych klinicznych podano informacje na temat tego czy leczenie powinno być stosowane bezterminowo, czy przez czas ograniczony?</i>	Tak, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy jeśli leczenie powinno być stosowane przez czas ograniczony, orientacyjnie określono czas trwania terapii ocenianą technologią medyczną?</i>	Tak, rozdz. 2.6, rozdz. 3, rozdz. 9.1.
<i>Czy przedstawiono aktualne rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce i w innych krajach?</i>	Tak, rozdz. 6.
2.4. Komparatory	
<i>Czy na wstępnym etapie wyboru komparatora rozpatrzono wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy w wyborze komparatora uwzględniono technologie z danej grupy terapeutycznej, jak również inne technologie które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia podobnego celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wskazano niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych?</i>	Tak, rozdz. 2.3, rozdz. 2.4., rozdz. 2.5.2.
<i>Czy jako komparator dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności uwzględniono istniejącą (aktualną) praktykę medyczną, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jako źródło informacji na temat istniejącej praktyki medycznej wykorzystano (odpowiednie pogrubić):</i> <ul style="list-style-type: none"> • wykaz świadczeń gwarantowanych, • analizę rynku sprzedaży leków, • wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi, • rejstry? 	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy jeśli istnieją ku temu merytoryczne przesłanki, przeprowadzono porównanie również z innymi komparatorami, np. interwencją najtańszą lub uznawaną za najskuteczniejszą (np. zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, przeglądami systematycznymi lub opinią ekspertów klinicznych)?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy wybór komparatorów uzasadniono w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia?</i>	Tak, rozdz. 4.
<i>Czy zachowano zgodność komparatorów w analizie klinicznej i ekonomicznej?</i>	Tak, rozdz. 4.
2.5. Efekty zdrowotne	
<i>Czy ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach zostały zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy punkty końcowe raportowane w analizach są punktami krytycznymi (mającymi zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych) dla danego problemu zdrowotnego?</i>	Tak, rozdz. 5.
<i>Czy jeżeli ocena efektywności klinicznej jest przeprowadzona w oparciu o wyniki w zakresie zastępczych (surogatowych) punktów końcowych, wykazano wiarygodny ich związek z klinicznie istotnymi punktami końcowymi?</i>	Nie dotyczy