

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego SENOLEK

(diphenhydraminum hydrochloridum)

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego SENOLEK. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane z przyjmowaniem produktu SENOLEK, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych ze stosowaniem produktu SENOLEK.

Charakterystyka produktu leczniczego SENOLEK i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak przedmiotowy produkt leczniczy powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego SENOLEK.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy SENOLEK zarejestrowany jest do krótkotrwałego stosowania w sporadycznie występującej bezsenności u osób dorosłych (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera difenhydraminę jako substancję czynną, podawany jest doustnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego SENOLEK, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego SENOLEK, wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania leku, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W przypadku produktu leczniczego SENOLEK powyższe działania są uzupełniane dodatkowymi środkami minimalizacji ryzyka ustalonymi dla konkretnych istotnych zagrożeń wymienionych poniżej.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego SENOLEK są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego SENOLEK to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu SENOLEK. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest

oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Podsumowanie zagrożeń	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	- Senność i uspokojenie - wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn; - Stosowanie u pacjentów z bliznowaciejącym wrzodem trawiennym lub niedrożnością odźwiernika; - Stosowanie u pacjentów z myasthenia gravis; - Stosowanie u pacjentów z padaczką lub zaburzeniami napadowymi; - Stosowanie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania; - Stosowanie u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu; - Stosowanie u pacjentów z astmą, zapaleniem oskrzeli lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP); - Tolerancja na lek; - Nasilenie działania uspakajającego alkoholu; - Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwhistaminowych; - Wydłużenie odstępu QT (Torsade de Pointes); - Stosowanie u osób w podeszłym wieku.
Istotne potencjalne ryzyka	- Nadużywanie leku i uzależnienie

Podsumowanie zagrożeń	
Brakujące informacje	- Stosowanie leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią; - Wpływ na płodność; - Stosowanie leku u dzieci.

II.B Podsumowanie istotnych zagrożeń

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Senność i uspokojenie - wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Badania opisujące negatywny wpływ difenhydraminy na zdolności psychofizyczne dotyczyły sytuacji w których podawano lek i wykonywano testy w godzinach czuwania. Badania obejmujące podawanie difenhydraminy w ciągu dnia nie są reprezentatywne względem wpływu na jazdę, który może być widoczny następnego dnia po nocy, przed którą pacjent przyjął lek. Co więcej, badania wykazują, że upośledzenie właściwości psychomotorycznych zwykle występuje w ciągu 3 godzin po podaniu, a około 8 godzin po podaniu te efekty wydają się być minimalne lub nie do odróżnienia od placebo.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka: nie zapewnienie 8 godzinnego odstępu pomiędzy przyjęciem leku a momentem przebudzenia. Grupy ryzyka: pacjenci w podeszłym wieku oraz osoby z niedostateczną ilością snu
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.7, 4.8 ChPL oraz w sekcjach 2, 4 PIL Ostrzeżenie umieszczone na opakowaniu zewnętrznym <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u>

	Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z bliznowaciejącym wrzodem trawiennym lub niedrożnością odźwiernika	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Kwestia stosowania difenhydraminy u pacjentów z bliznowaciejącym wrzodem trawiennym lub niedrożnością odźwiernika została opisana w drukach informacyjnych i jest przeciwwskazaniem dla produktu leczniczego.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: Pacjenci z bliznowaciejącym wrzodem trawiennym lub niedrożnością odźwiernika.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.3 ChPL oraz w sekcji 2 PIL <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z myasthenia gravis	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W piśmiennictwie odnotowano przypadek, w którym antagonistę receptora H-1 (cetyryzyna) mógł wywołać u pacjenta nawrót objawów miastenia gravis w postaci podwójnego widzenia, dysfagii i osłabienia mięśni twarzy.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci z myasthenia gravis
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.4 ChPL oraz w sekcji 2 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z padaczką lub zaburzeniami napadowymi	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W badaniu Zolay (2012) porównano szczegółowe objawy kliniczne pacjentów stosujących produkty przeciwhistaminowe (n=84) z objawami pacjentów niestosujących takich produktów leczniczych (n=166). Czas od wykrycia gorączki do wystąpienia napadu drgawek był znacznie krótszy w grupie stosującej leki przeciwhistaminowe. W grupie tej obserwowano także dłuższy czas trwania napadów. Badania przedkliniczne sugerują, że stosowanie leków przeciwhistaminowych H1 może ułatwić pojawienie się napadów padaczkowych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci z padaczką lub zaburzeniami drgawkowymi
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.4, 4.8, 4.9 ChPL oraz w sekcjach 2, 3, 4 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z jaskrą z wąskim kątem przesączania	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Difenhydramina powoduje rozszerzenie źrenic, co może prowadzić do zwężenia kąta przesączania i zwiększyć przez to ciśnienie śródgałkowe. Difenhydramina powinna być stosowana u pacjentów z jaskrą wąskiego kąta przesączania ze szczególną ostrożnością. Jest przeciwwskazana u chorych z jaskrą zamkniętego kąta, gdyż po zastosowaniu difenhydraminy istnieje ryzyko nagłego rozwoju

	wspomnianego schorzenia. Dodatkowo difenhydramina może powodować zmniejszenie produkcji łez i pogłębiać zespół suchego oka.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci z jaskrą z wąskim kątem przesączania.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.4 ChPL oraz w sekcji 2 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko związane z zastosowaniem u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu jest opisane w ChPL, ulotce oraz literaturze. Difenhydraminę należy stosować ostrożnie u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu. Leki przeciwhistaminowe I generacji jak difenhydramina mogą powodować trudności w oddawaniu moczu. Czynność ta jest dodatkowo utrudniona u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego. Poprzez działanie antagonistyczne do receptorów muskarynowych, powoduje rozkurczenie mięśni gładkich pęcherza moczowego, co w konsekwencji sprzyja gromadzeniu się moczu i trudności w jego oddawaniu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego lub z przerostem prostaty.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.4, 4.8 ChPL oraz w sekcjach 2, 4 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u pacjentów z astmą, zapaleniem oskrzeli lub przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP)	
Dowody wskazujące na istnienie związku	Ryzyko związane z zastosowaniem u pacjentów z przerostem gruczołu krokowego lub zatrzymaniem moczu jest opisane w

przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	ChPL, ulotce oraz literaturze. Difenhydraminę należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą, zapaleniem oskrzeli, POChP. U pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc nie zaleca się stosowania leków przeciwhistaminowych ze względu na to, że ich działanie polega na zmniejszeniu wydzielania śluzu, przez co może to powodować zagęszczanie wydzieliny w płucach.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci z zapaleniem oskrzeli lub POChP.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.4, 4.8 ChPL oraz w sekcjach 2, 4 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Tolerancja na lek	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Z powodu długotrwale utrzymujących się objawów bezsenności, niepokoju istnieje ryzyko, że pacjenci mogą stosować difenhydraminę przewlekłe, w coraz większych dawkach, co może prowadzić do rozwinięcia tolerancji na leczenie. Tolerancja może rozwijać się podczas ciągłego stosowania difenhydraminy. Publikacja Richardson et al. (2002) opisuje rozwój tolerancji na leki przeciwhistaminowe, w tym difenhydraminę. W artykule zasugerowano, że tolerancja na difenhydraminę i inne leki przeciwhistaminowe rozwijać się może w szybkim tempie, tolerancja na lek pojawiła się po 4 dniach podawania (badanie na grupie 15 mężczyzn). Jednak w większości badań opisanych w literaturze nie obserwowano zmniejszenia skuteczności difenhydraminy w różnych schematach dawkowania.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: pacjenci zaburzeniami snu różnego pochodzenia, w szczególności o długotrwale utrzymujących się objawach bezsenności

Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.4 ChPL oraz w sekcji 2 PIL <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie; Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Nasilenie działania uspakajającego alkoholu	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Udokumentowano przypadki intensyfikacji działania uspokajanego difenhydraminy takie jak zawroty głowy, splątanie, nadmierne uspokojenie w wyniku jednoczesnego stosowania z alkoholem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka: jednoczesne spożywanie alkoholu Grupy ryzyka: pacjenci spożywający alkohol
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.4, 4.5 ChPL oraz w sekcji 2 PIL <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie; Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Jednoczesne stosowanie innych leków przeciwhistaminowych	
Dowody wskazujące na istnienie związku	W literaturze naukowej nie opisano badań dotyczących jednoczesnego stosowania dwóch lub kilku leków

przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	przeciwhistaminowych. Szeroko opisane w literaturze są jednak możliwe działania niepożądane i objawy przedawkowania tych leków.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: Pacjenci przyjmujący inne leki przeciwhistaminowe, w tym te stosowane miejscowo oraz leków przeciwkaszlowych i leków stosowanych w przeziębieniu.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.4 ChPL oraz w sekcji 2 PIL
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Wydłużenie odstępu QT (Torsade de Pointes)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Pratt i wsp. (1994) opisali dwa przypadki wystąpienia zespołu wielokształtnego częstoskurczu komorowego po przyjęciu difenhydraminy. Opisano przypadek kobiety, u której wystąpiło wydłużenie odstępu QT z nieutralnym wielokształtnym częstoskurczem komorowym po przedawkowaniu difenhydraminy w połączeniu z alkoholem. Zgodnie z informacją o produkcie, w elektrofizjologicznych badaniach in vitro difenhydramina blokowała szybki opóźniony prostownik kanału potasowego i zwiększała czas trwania potencjału czynnościowego w stężeniach przekraczających stężenia terapeutyczne o współczynnik około 40.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: Pacjenci z problemami sercowo-naczyniowymi.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 5.3 ChPL oraz w sekcjach 2, 3 PIL <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u>

	Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie; Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne zidentyfikowane ryzyko: Stosowanie u osób w podeszłym wieku	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków przeciwocholinergicznych o działaniu sedatywnym przeprowadzonych wśród hospitalizowanych osób w podeszłym wieku są niejednoznaczne. Trzy z nich nie wykazały związku pomiędzy ryzykiem wystąpienia objawów kognitywnych, behawioralnych lub psychomotorycznych a stosowaniem tych leków, natomiast w jednym zaobserwowano wśród uczestników ostre stany dezorientacji. Badanie Glass i wsp. z 2008 roku zostało przeprowadzone z udziałem pacjentów w podeszłym wieku (70-89 lat, n = 20), którym podawano difenhydraminę w dawce 50 mg/dzień i nie odnotowano różnic w liczbie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu z placebo.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupy ryzyka: Pacjenci w podeszłym wieku.
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.2, 4.4, 4.8 ChPL oraz w sekcjach 2, 4 PIL <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie; Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Istotne potencjalne ryzyko: Nadużywanie leku i uzależnienie	

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko związane z nadużyciem i uzależnieniem jest opisane w ChPL, ulotce oraz literaturze. Biorąc pod uwagę wiele potencjalnych mechanizmów działania i zastosowanie difenhydraminy w różnych stanach, zgłaszano przypadki niewłaściwego stosowania i nadużywania leków, głównie z powodu skutków behawioralnych, takich jak podwyższony nastrój, zwiększony poziom energii i łagodna euforia.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka: wcześniejsze uzależnienia, genetyczna podatność na uzależnienia, uzależnienia współistniejące, zaburzenia psychiczne. Grupy ryzyka: młodzież, młodzi dorośli i/lub u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi i/lub tacy u których wcześniej występowały zaburzenia związane z nadużywaniem leków.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.4 ChPL oraz w sekcji 2 PIL Instrukcja użycia na opakowaniu zewnętrznym <u>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</u> Informator dla pacjenta służący do samodzielnej diagnostyki przed zastosowaniem leku SENOLEK, 50 mg, kapsułki miękkie; Informator dla farmaceuty wraz z Informatorem dla pacjenta
Brakujące informacje: Stosowanie leku u kobiet w ciąży i karmiących piersią	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.6 ChPL oraz w sekcji 2 PIL
Brakujące informacje: Wpływ na płodność	

Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcji 4.6 ChPL
Brakujące informacje: Stosowanie leku u dzieci	
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> Właściwe informacje zawarto w sekcjach 4.1, 4.2 ChPL w sekcjach 1, 2 PIL

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań będących warunkami na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego albo specjalnych zobowiązań względem produktu leczniczego SENOLEK.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań wymaganych i planowanych dla produktu leczniczego SENOLEK.