

Część VI: Krótki opis planu zarządzania ryzykiem

Sekcja VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie produktu leczniczego HYDROXYZINUM POLFARMEX, tabletki powlekane, 10 mg oraz 25 mg

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Objawowe leczenie lęku

Lęk jest negatywnym stanem emocjonalnym związanym z przewidywaniem niebezpieczeństwa, objawiający się niepokojem, napięciem, skrępowaniem. Staje się stanem patologicznym, gdy zaburza swobodę zachowań i prowadzi do zaburzeń. Wyróżnia się kilka rodzajów lęków: zespół lęku uogólnionego, zespół lęku napadowego (napady paniki), zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne (zespół natręctw), fobie proste, fobię społeczną, zespół stresu pourazowego. Zaburzenia lękowe należą do najczęściej występujących zaburzeń psychicznych, prawdopodobnie dotyczą ponad 20% wszystkich ludzi. W USA wyliczono, że w pewnym okresie życia występują one u 26,9 milionów Amerykanów. W 1990 roku koszty związane z zaburzeniami lękowymi wyniosły w USA 46,6 miliardów dolarów i stanowiły 31,5% wszystkich kosztów związanych z zaburzeniami psychicznymi. W okresie całego życia zespół lęku uogólnionego występuje u około 5% ludzi, zaburzenie to jest dwukrotnie częstsze u kobiet, niż u mężczyzn. Częstość występowania zespołu lęku napadowego szacuje się na 1,5 do 3,0%. Zaburzenie występuje 2-3 krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

Objawowe leczenie świądu

Świąd stanowi nieprzyjemne odczucie związane ze skórą wywołujące chęć drapania lub pocierania. Szacuje się, że około 280 milionów ludzi na świecie (4% populacji) doświadcza świądu. Świąd jest jednym z objawów odczynów alergicznych typu natychmiastowego (atopii), zwłaszcza w błonach śluzowych i skórze. W populacji rasy kaukaskiej (białej) 30% stanowią nosiciele genów atopii. Ryzyko powstania choroby takiej, jak astma czy inne schorzenia o mechanizmach atopii zależy od interakcji szeregu czynników genetycznych i środowiskowych.

Premedykacja przed zabiegami chirurgicznymi

Zadaniem leków stosowanych w premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi jest:

- ułatwienie działania środków anestetycznych lub znieczulających miejscowo,
- łagodzenie bądź niepożądanego działania znieczulenia,
- przygotowanie psychiczne chorego do nieprzyjemnych doznań związanych z operacją.

Stosuje się tu leki przeciwwymiotne, przeciwdrgawkowe, zmniejszające krzepliwość krwi, zmniejszające kwasowość soku żołądkowego i inne.

VI.2.2. Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Hydroksyzyna jest jedynym lekiem antyhistaminowym stosowanym w leczeniu zespołu uogólnionego lęku. Wykazano, że hydroksyzyna jest skuteczniejsza od placebo oraz akceptowana i tolerowana przez pacjentów. W porównaniu z innymi lekami (benzodiazepinami i buspironem) hydroksyzyna wykazywała podobną skuteczność. Dotyczy to wielu kontrolowanych badań. Skuteczność hydroksyzyny w chorobach alergicznych, zwłaszcza związanych z nadwrażliwością typu I według Coombsa (atopia) jest powszechnie znana i wielokrotnie udowodniona. Potwierdzają to zarówno źródła (AHFS, Martindale Medicines Complete, dokumenty FDA) jak i monografie. W leczeniu alergicznego nieżytu nosa przy pomocy leków antyhistaminowych potwierdza się skuteczność hydroksyzyny, jednocześnie zwracając uwagę na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych związanych z oddziaływaniem na OUN i mechanizmem antycholinergicznym.

Działanie przeciwwymiotne zostało wykazane w próbie apomorfinojowej oraz w próbie veriloidowej. Badania farmakologiczne i kliniczne wskazują, że w dawkach terapeutycznych lek nie zwiększa wydzielania kwasu żołądkowego ani jego kwasowości. Wykazano także skuteczność w zmniejszaniu świądu w różnych postaciach pokrzywki, wyprysku, zapalenia skóry. W niewydolności wątroby działanie przeciwhistaminowe pojedynczej dawki może ulec wydłużeniu do 96 h po podaniu.

Zapisy EEG zdrowych ochotników wykazały działanie przeciwlękowo-sedacyjne. U chorych cierpiących na bezsenność i zaburzenia lękowe wykazano wydłużenie całkowitego czasu snu, skrócenie liczby przebudzeń w nocy i skrócenie czasu zasypiania po podaniu 50 mg hydroksyzyny. U pacjentów z zaburzeniami lękowymi nastąpiło zmniejszenie napięcia mięśniowego. Nie zanotowano zaburzeń pamięci ani objawów odstawienia.

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Produkty lecznicze zawierające hydroksyzynę stosowane są od ponad 40 lat. Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Drgawki	Drgawki występują rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) po podaniu leku. Małe dzieci są bardziej narażone na występowanie działań niepożądanych hydroksyzyny ze strony OUN. U dzieci zgłaszano występowanie drgawek częściej niż u dorosłych.	Należy zachować ostrożność przy podawaniu leku pacjentom ze zwiększoną skłonnością do drgawek. U tych pacjentów należy skonsultować to z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem stosowania produktu HYDROXYZINUM POLFARMEX.
Działanie cholinolityczne	Leki przeciwhistaminowe I generacji wykazują działanie przeciwocholinergiczne. Działania niepożądane takie jak: zaparcia, niewyraźne widzenie, zatrzymanie moczu występują niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Należy zachować ostrożność podczas stosowania hydroksyzyny u pacjentów z jaskrą, z utrudnionym odpływem moczu z pęcherza moczowego, osłabioną perystaltyką przewodu pokarmowego, nużliwością mięśni oraz ołężeniem. Może być konieczne dostosowanie dawki hydroksyzyny podczas przyjmowania jednocześnie z innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN lub innymi lekami przeciwocholinergicznymi.
Interakcje z alkoholem	Alkohol nasila działanie hydroksyzyny.	Należy unikać picia alkoholu podczas stosowania produktu HYDROXYZINUM POLFARMEX.
Stosowanie leku u pacjentów w podeszłym wieku	W tej grupie pacjentów zaobserwowano wydłużenie okresu półtrwania eliminacji hydroksyzyny. Ponadto występuje zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak objawy cholinolityczne.	Nie zaleca się stosowania produktu HYDROXYZINUM POLFARMEX u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku takiej konieczności zaleca się zmniejszenie dawki o połowę (maksymalna dawka dobową – 50 mg).

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Stosowanie leku u pacjentów z niewydolnością wątroby	U pacjentów z niewydolnością wątroby spowodowaną żółciową marskością wątroby pierwotną całkowity klirens hydroksyzyny był zmniejszony o 33% w odniesieniu do osób zdrowych. Obserwowano rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby.	U pacjentów z niewydolnością wątroby zaleca się zmniejszenie dawki dobowej o 33%.
Stosowanie leku u pacjentów z niewydolnością nerek	U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ekspozycja na hydroksyzynę nie zmieniła się, jednak stężenie metabolitu – cetyryzyny – zwiększyło się.	U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę dobową hydroksyzyny.
Interakcje z innymi lekami	Hydroksyzyna działa antagonistycznie do betahistyny i inhibitorów cholinesterazy, osłabia działanie adrenaliny zwiększające ciśnienie krwi. Lek jest inhibitorem CYP2D6 i może w dużych dawkach powodować interakcje z substratami tego enzymu. Jednoczesne podawanie hydroksyzyny z produktami mogącymi wywołać zaburzenia rytmu serca może zwiększać ryzyko wydłużenia odcinka QT lub wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> .	Należy poinformować lekarza lub farmaceutę o wszystkich przyjmowanych lekach przez pacjenta (obecnie lub ostatnio oraz które pacjent zamierza przyjąć). Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania z lekami wywołującymi bradykardię i hipokalemię.
Komorowe zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz komorowy typu <i>torsades de pointes</i>), wydłużenie odstępu QT,	Stosowanie hydroksyzyny było związane z wydłużeniem odstępu QT w elektrokardiogramie. W okresie po wprowadzeniu do obrotu, u pacjentów przyjmujących hydroksyzynę zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT oraz zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i> (częstość nieznana). U większości tych	Hydroksyzynę należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce. Czas leczenia powinien być możliwie jak najkrótszy. Leczenie hydroksyzyną należy przerwać, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe, które mogą być związane z zaburzeniami rytmu serca. Pacjenci powinni natychmiast zgłosić się do lekarza.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	pacjentów występowały inne czynniki ryzyka, takie jak: zaburzenia elektrolitowe oraz jednoczesne stosowanie innych leków, które mogły przyczynić się do wystąpienia tych zdarzeń.	Należy poinstruować pacjentów, by niezwłocznie zgłaszali wszelkie objawy związane z sercem. Stosowanie leku jest przeciwwskazane u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, ze znanym wydłużeniem odstępu QT oraz ze znanymi czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to traktowane jako potencjalne ryzyko)
Reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny	Hydroksyzyna może powodować zaburzenia ze strony układu immunologicznego: rzadko – reakcje nadwrażliwości oraz bardzo rzadko – wstrząs anafilaktyczny. Anafilaksja to ciężka, zagrażająca życiu, systemowa lub uogólniona, natychmiastowa reakcja nadwrażliwości. Wystąpienie wstrząsu anafilaktycznego zagraża życiu. Objawy kliniczne anafilaksji pojawiają się w ciągu kilku, kilkadziesiąt minut po ekspozycji na czynnik wywołujący, zwykle gwałtownie i narastając bardzo szybko. Niezwłoczne podjęcie leczenia zmniejsza ryzyko powikłań i zgonu.

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie leku podczas ciąży	Hydroksyzyna przenika przez barierę łożyskową, osiągając wyższe stężenie w organizmie płodu niż u matki. Do chwili obecnej nie ma istotnych danych epidemiologicznych dotyczących stosowania hydroksyzyny podczas ciąży. U noworodków, których matki otrzymywały hydroksyzynę w późnej ciąży i (lub) podczas porodu, odnotowano następujące zdarzenia bezpośrednio lub kilka godzin po urodzeniu: hipotonię, zaburzenia ruchowe, w tym zaburzenia pozapiramidowe, ruchy kloniczne, depresję OUN, niedotlenienie noworodka lub zatrzymanie moczu. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana w czasie ciąży.

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie leku podczas laktacji	Cetyryzyna, główny metabolit hydroksyzyny, przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących przenikania, jednak obserwowano ciężkie działania niepożądane u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matki przyjmujące hydroksyzynę. Dlatego hydroksyzyna jest przeciwwskazana podczas laktacji. Karmienie piersią należy przerwać, jeżeli konieczne jest leczenie hydroksyzyną.

VI.2.5. Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Profil bezpieczeństwa preparatów zawierających hydroksyzynę jest dobrze poznany. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dla tych leków, które wpływałyby na stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu objawowym łęku u dorosłych, świądu czy premedykacji przed zabiegami chirurgicznymi.

Informacje podane w punktach 4.3 - 4.9 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w punkcie 2, 3 i 4 Ulotki dla pacjenta szczegółowo opisują sposób stosowania leku, ryzyko związane z nim i stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Nie ma konieczności planowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego HYDROXYZINUM POLFARMEX nie nakłada obowiązku przeprowadzenia dodatkowych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa bądź skuteczności.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Wersja	Data	Rodzaje ryzyka	Komentarz
1.1	12.09.2016	<u>Rozpoznane ryzyko:</u> 1. Wpisano „Komorowe zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz komorowy typu <i>torsades de pointes</i>), wydłużenie odstępu QT” zamiast „zaburzenia czynności	Uzupełnienie dokumentu na podstawie wezwania z URPL z dnia 14.04.2016; Znak sprawy: UR.DRL.RLN.4000.0215-0216.2015.JCz.4

Wersja	Data	Rodzaje ryzyka	Komentarz
		elektrycznej i rytmu serca” 2. Dodanie istotnego potencjalnego ryzyka: <i>Reakcje nadwrażliwości, wstrząs anafilaktyczny;</i> 3. Uzupełniono część V i VI RMP – uzupełnienie wynika ze zmienionej listy ryzyk.	