

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

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Choroba Ménière'a

W literaturze występuje znaczna rozbieżność w odniesieniu do częstości występowania choroby Ménière'a. Liczba osób, u których występuje choroba Ménière'a została oszacowana na 1 na 1000 osób populacji całkowitej [16], równomiernie rozłożona w odniesieniu do płci [17].

Czynniki ryzyka obejmują występowanie choroby Ménière'a w rodzinie, wcześniej występujące choroby autoimmunologiczne, nadwrażliwość, uraz głowy lub ucha, kiła (występujący nawet kilka dekad wcześniej). U większości osób choroba Ménière'a pojawia się w wieku między 20 i 50 lat.

Zawroty głowy

Zawroty głowy uważa się za jeden z najczęstszych powodów konsultacji lekarskiej. Oszacowano na podstawie ankiety, że 8,5 osoby na 1000 w ciągu roku potrzebowało konsultacji lekarskiej z powodu zawrotów głowy [24].

Betahistyna jest wskazana w chorobie Ménière'a. Choroba Ménière'a charakteryzuje się występowaniem następujących głównych objawów:

- zawrotów głowy (z nudnościami, wymiotami)
- postępującej utraty słuchu
- szumów usznych

Betahistyna jest również wskazana w leczeniu objawowym zawrotów głowy pochodzenia przedsionkowego.

Leki równocześnie przyjmowane w populacji docelowej

Przyjmowanie betahistyny nie jest ograniczone do specyficznej populacji pacjentów w odniesieniu do chorób towarzyszących. Istnieje małe prawdopodobieństwo wpływu na inne przyjmowane leki lub wpływu tych leków na betahistynę. Nie ma typowych innych leków stosowanych w populacji docelowej.

Inne najczęstsze choroby w populacji docelowej

Populacja docelowa osób przyjmujących betahistynę składa się prawie wyłącznie z osób dorosłych w różnym wieku. Brak zidentyfikowanych specyficznych chorób występujących najczęściej w populacji osób przyjmujących betahistynę.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Całkowitą skuteczność betahistyny w leczeniu choroby Ménière'a i zawrotach głowy pochodzenia przedsionkowego oceniono osobno wykorzystując wszystkie badania kliniczne z zastosowaniem betahistyny w tych wskazaniach, które były wykonane przez Abbott Laboratories (wcześniej: Solvay Pharmaceuticals, Duphar) lub zamieszczone w międzynarodowym piśmiennictwie fachowym.

Przeanalizowano 77 badań, 23 sponsorowane przez Abbott i 54 opublikowanych w literaturze. Spośród 54 opublikowanych badań, 10 było przeprowadzonych z wykorzystaniem dimezylanu betahistyny i jedno z betahistyną o przedłużonym uwalnianiu.

Całkowita liczba osób przyjmujących betahistynę w 77 badaniach klinicznych wynosiła 12134.

W badaniach kontrolowanych, betahistyna była przyjmowana w okresie od 2 tygodni do 6 miesięcy, w dawkach dobowych od 16 do 72 mg.

W większości badań, do pomiaru skuteczności leczenia wykorzystano prowadzone przez uczestników dzienniki z zapisem ilości, ciężkości i (lub) czasu trwania napadów zawrotów głowy, i (lub) analizy lekarskiej dotyczącej wpływu leczenia na ciężkość napadów.

W czasie oceny klinicznej betahistyny w chorobie Ménière'a, nie zaprojektowano specyficznego, głównego badania. Z tego powodu do oceny skuteczności włączono wszystkie badania wykonane w

zarejestrowanych wskazaniach betahistyny z wykorzystaniem tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub postaci w płynie.

Włączono jedno eksperymentalne badanie z wykorzystaniem postaci o przedłużonym uwalnianiu ponieważ badaniu temu poświęcono wiele uwagi w „Cochrane review on betahistine literature” [48], i odzwierciedla ono interpretację autorów.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Liczne badania kliniczne, a także doświadczenie zebrane po wprowadzeniu betahistyny na rynek (1968), wykazują dobrą tolerancję betahistyny i wysoką skuteczność w leczeniu choroby Ménière'a i zawrotów głowy pochodzenia przedsionkowego.

Obecnie brak dowodów, że betahistyna może być mniej skuteczna w jakiejś grupie pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 24. Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, w tym anafilaksja)	Łagodne skórne i podskórne reakcje, zwłaszcza obrzęk, w tym pokrzywka, świąd oraz obserwowano w badaniach klinicznych nagły obrzęk skóry. Dostępne dane firmy Abbott nie pozwalają na obliczenie częstości występowania lub przedziału ufności. Po wprowadzeniu do obrotu większość obserwowanych objawów alergicznych dotyczyła reakcji skórnych takich jak wysypka i pokrzywka. W większości przypadków pacjenci w pełni powrócili do zdrowia. Nie są znane szczególne grupy ryzyka. W zależności od ciężkości objawów alergicznych wpływ na konkretnego pacjenta może być od „prawie bez wpływu” (np. łagodna wysypka skórna) do „znaczących zaburzeń jakości życia” (np. skurcz oskrzeli i wstrząs anafilaktyczny). Nie przewiduje się wpływu na zdrowie publiczne, ponieważ nadwrażliwość na betahistynę dotyczy konkretnych pacjentów.	Ulotka dla pacjenta informuje, że pacjenci ze znaną nadwrażliwością na betahistynę nie powinni stosować produktu. Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości należy natychmiast przerwać leczenie. Objawom alergicznym można zapobiec jedynie poprzez nie stosowanie produktu.

Tabela 25. Istotne potencjalne zagrożenia	
Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Tolerancja miejscowa (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej)	W badaniach sponsorowanych przez Abbott nie odnotowano zaburzeń tolerancji miejscowej u zdrowych pacjentów przyjmujących tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej. Jednakże istnieje możliwość miejscowego podrażnienia w przypadku stosowania produktu przez

	<p>dłuższy okres czasu, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem połykania i nudnościami. Dla porównania tabletki o natychmiastowym uwalnianiu są połykane natychmiast w całości i popijane wodą i dlatego tolerancja miejscowa tej postaci nie jest porównywalna z tolerancją miejscową tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.</p> <p>Ponieważ tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej nie zostały jeszcze wprowadzone do obrotu dostępne dane firmy Abbott nie dotyczą nowej postaci.</p> <p>Z tego powodu miejscowa tolerancja betahistyny w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej może stanowić potencjalne ryzyko.</p>
Stosowanie u pacjentów z fenylketonurią (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej)	<p>Nieleczona fenylketonuria może prowadzić do opóźnienia rozwoju fizycznego i intelektualnego oraz objawów neurologicznych (np. drgawek).</p> <p>Wczesne postawienie diagnozy i ścisła dieta z ograniczeniem przyjmowania fenylalaniny pozwala na prawie normalny rozwój.</p> <p>Tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej zawierają aspartam (E951), źródło fenylalaniny.</p> <p>Może to być szkodliwe dla pacjentów z fenylketonurią z powodu braku możliwości metabolizmu fenylalaniny przez tych pacjentów.</p> <p>Nadmiar tego aminokwasu może prowadzić do zaburzeń rozwoju mózgu takich jak niepełnosprawność umysłowa i opóźnienie w rozwoju fizycznym, a także objawów neurologicznych.</p>

Tabela 26. Brakujące informacje	
Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone dane dotyczące stosowania w czasie ciąży i karmienia	<p>Ciąża</p> <p>Baza danych Abbott dotyczących bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera 29 przypadków działań niepożądanych.</p> <p>W 20 przypadkach opisano normalny przebieg ciąży, bez problemów ze strony matki i dziecka.</p> <p>W pozostałych 9 przypadkach nie można znaleźć śladu niekorzystnego wpływu betahistyny na ciążę, ponieważ w większości przypadków przedstawiono czynniki, które mogły współuczestniczyć w problemach lub dane były zbyt ograniczone aby dokonać odpowiedniej oceny tych przypadków.</p> <p>Pod tym kątem oceniane są inne produkty z tej samej grupy leków, jednak dotychczas nie zgłoszono żadnych uwag.</p> <p>Karmienie piersią</p> <p>Baza danych Abbott dotycząca bezpieczeństwa po wprowadzeniu produktu do obrotu zawiera 3 przypadki. Wszystkie z nich opisują brak niekorzystnego wpływu betahistyny na karmienie piersią.</p> <p>Brak również danych z literatury naukowej wskazujących na szkodliwy wpływ betahistyny na karmienie piersią. Jednakże nie należy stosować betahistyny u kobiet w ciąży, a konieczność jej przyjmowania przez matkę należy rozważyć w odniesieniu do korzyści dla kobiety karmiącej i ryzyka dla dziecka karmionego piersią.</p>

Ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci	Pomimo, że choroba Ménière'a rzadko występuje u dzieci przypadki te mogą być niedoszacowane. Betahistyna nie jest wskazana do stosowania u osób poniżej 18 lat z powodu niewystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności. Jednakże dostępne są ograniczone dane po wprowadzeniu do obrotu. Analiza tych zgłoszeń nie wykazała wpływu na bezpieczeństwo.
--	--

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowemu personelowi medycznemu szczegóły dotyczące stosowania produktu, ryzyko i zalecenia jak je zminimalizować. Skrócona wersja w języku zrozumiałym dla pacjenta przedstawiona jest w ulotce informacyjnej. Dane zawarte w tych dokumentach znane są jako rutynowe aktywności minimalizujące ryzyko.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta dla betahistyny są dostępne na stronie Europejskiej Agencji Leków.

Produkt ten nie posiada dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy, ponieważ nie istnieje plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.6.1 Badania będące warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy, ponieważ nie istnieją badania będące warunkiem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Główne zmiany dokonane w planie zarządzania ryzykiem przedstawiono szczegółowo poniżej:

Wersja	Data	Dane dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
1.0	11 marzec 2013	Żadne	
2.0	7 kwiecień 2014	Nadwrażliwość (w tym anafilaksja) dodano jako istotne zidentyfikowane ryzyko. Tolerancja miejscowa (tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej) oraz stosowanie u pacjentów z fenyloketonurią dodano jako istotne potencjalne ryzyko. Stosowanie u dzieci poza wskazaniami oraz u kobiet w ciąży i karmiących piersią dodano jako brakujące informacje.	Uwagi dotyczące bezpieczeństwa dodano po raporcie oceniającym planu zarządzania ryzykiem wersja 1.0 wydanym przez fińską Agencję ds. Leków
2.1	23 wrzesień 2014	Nakaz odniesienia się w	Dodano po wydaniu

		planie zarządzania ryzykiem do informacji zawartych w ChPL (nie w CCDS) w celu rutynowych działań minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.	projektu raportu oceniającego fińskiej Agencji ds. Leków.
--	--	--	---