

**Office of Consumer Medical Safety
Johnson & Johnson Group of Consumer Companies**

**PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM
CHLOROWODOREK
KSYLOMETAZOLINY
Aerozol do nosa / krople do nosa**

Nazwa modułu:

Część VI - Podsumowanie czynności związanych z planem zarządzania
ryzykiem z podziałem na produkty

2. PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SUDAFED XYLOSPRAY DLA DZIECI PRZEZNACZONE DO WIADOMOŚCI PUBLICZNEJ

2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Chlorowodorek ksylometazoliny stosowany miejscowo na śluzówkę nosa powoduje obkurczenie naczyń krwionośnych. Zwężenie tych naczyń zmniejsza zaburzenia drożności nosa i inne objawy towarzyszące wydzielaniu nadmiernej ilości śluzu przez błonę śluzową nosa oraz ułatwia odpływ wydzieliny.

Chlorowodorek ksylometazoliny, dostępny bez recepty, jest przeznaczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 2 lat jako lek łagodzący objawy niedrożności nosa i obrzęku błony śluzowej nosa, towarzyszące infekcjom górnych dróg oddechowych lub nieżytowi nosa o różnej etiologii, np. alergicznemu nieżytowi nosa, nieżytowi naczyńioruchowemu nosa (*rhinitis vasomotorica*) i nieżytowi nosa związanemu z infekcjami górnych dróg oddechowych. Chlorowodorek ksylometazoliny jest też wskazany do stosowania w zapaleniu zatok i zapaleniu ucha środkowego w przebiegu przeziębienia, w celu ułatwienia odpływu wydzieliny.

Stosowanie chlorowodoru ksylometazoliny u dzieci poniżej 2 lat nie jest wskazane, chyba że odbywa się pod nadzorem lekarza.

Przeziębienie jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą wśród populacji dorosłych. Dorosły człowiek przechodzi przeziębienie średnio dwa do czterech razy w roku. U dziecka przeziębienie może występować od 6 do 10 razy w roku (NIAID 2009). Podmioty świadczące opiekę zdrowotną w USA co roku zgłaszają niemal 32 miliony przypadków przewlekłego zapalenia zatok do Centrum Przeciwdziałania i Zapobiegania Chorobom (Center of Disease Control and Prevention) amerykańskiego US National Department of Health and Human Services (NIAID 2009).

Alergiczny nieżyt nosa jest niezwykle rozpowszechnionym problemem zdrowotnym, który dotyka od 10 do 25% światowej populacji (Gandhi RK, Blaiss MS 2005, Gasbarro 1998).

Według niektórych oszacowań mieszkańcy Stanów Zjednoczonych zapadają na przeziębienie blisko 1 miliard razy rocznie (NIAID 2009). Kobiety, zwłaszcza w wieku od 20 do 30 lat, częściej od mężczyzn chorują na przeziębienie, przypuszczalnie w wyniku bliższych kontaktów z dziećmi. Seniorzy w wieku ponad 60 lat chorują na przeziębienie średnio 1 raz w roku (NIAID 2009).

W Stanach Zjednoczonych co roku odnotowuje się około 43 milionów przypadków nieżytu nosa; National Center of Health Statistics szacuje, że 60% wszystkich przypadków to alergiczny nieżyt nosa (pozostałe przypadki nieżytu nosa nie mają podłoża alergicznego). Od 10 do 30% chorujących to dorośli, 40% stanowią dzieci; nieżyt nosa występuje nieznacznie częściej u kobiet niż u mężczyzn (Gandhi RK, Blaiss MS 2005, Gasbarro 1998).

2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W badaniu Hagen and Trelles (1960) analizowano skuteczność roztworów chlorowodoru ksylometazoliny o różnej mocy (0,025%, 0,05% i 0,1%) u pacjentów w wieku od 2 do 65 lat ($n = 100$). Nie sprecyzowano jednak, które roztwory stosowano w poszczególnych grupach wiekowych. W badaniu wzięli udział pacjenci z alergicznym lub naczyńioruchowym nieżytem nosa, zapaleniem zatok, infekcjami górnych dróg oddechowych, (ciężkim)

zapalaniem ucha środkowego i nieżytem śluzowym nosa. Przewody nosowe badano przed i po każdym podaniu donosowym (2–3 krople do każdego otworu nosowego, 3–4 razy dziennie). Według badaczy u 90% pacjentów zaobserwowano „umiarkowaną”, „dobrą” lub „znaczną” poprawę („znaczną” poprawa wystąpiła u 54 pacjentów, „dobra” u 26 pacjentów, „umiarkowana” u 10 i „słaba” u kolejnych 10 osób). Badacze twierdzą również, choć bez podawania szczegółów, że „roztwór o mocy 0,1% był odpowiedni do stosowania u dorosłych, a roztwór o mocy 0,05% – u dzieci”.

Eccles et al (2010) opublikował przegląd literatury na temat skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego chlorowodorku ksylometazoliny w monoterapii i leczenia w połączeniu z innymi lekami niedrożności przewodów nosowych w przebiegu przeziębienia. Przeprowadzono przeszukiwanie literatury w bazach danych PubMed i Cochrane Library. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie publikacje na temat otwartych lub prowadzonych metodą ślepej próby, randomizowanych badań z placebo (bez substancji czynnej) lub z aktywną kontrolą, dotyczące stosowania chlorowodorku ksylometazoliny do łagodzenia objawów niedrożności przewodów nosowych w przebiegu przeziębienia. Przegląd dotyczył wyłącznie publikacji w języku angielskim, opublikowanych do września 2009 r. Cztery badania spełniły kryteria wyszukiwania. W badaniach tych wykazano, że chlorowodorek ksylometazoliny szybko (wskaźnik poprawy po upływie 1 godziny o 69,7% wyższy niż w grupie placebo) i skutecznie łagodził objawy niedrożności nosa. W porównaniu z placebo chlorowodorek ksylometazoliny w monoterapii wykazywał istotne klinicznie działanie rozrzedzające wydzielinę, które utrzymywało się do 10 godzin. Skuteczne działanie chlorowodorku ksylometazoliny rozrzedzające wydzielinę przełożyło się na wyższe zadowolenie pacjentów ze stosowanego leczenia. Chlorowodorek ksylometazoliny charakteryzował się dobrą tolerancją. W grupie pacjentów otrzymujących aktywne leczenie stwierdzono wyższą częstotliwość zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą placebo, jednak w większości przypadków były to zdarzenia łagodne i umiarkowane, a we wszystkich badaniach, w których zaobserwowano zdarzenia niepożądane, potwierdzono dobrą tolerancję chlorowodorku ksylometazoliny. Nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane ani zgony; nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych różnic w badaniach przewodów nosowych, co może świadczyć o tym, że lek nie ma wpływu na śluzówkę nosa.

2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak danych o konieczności zmniejszenia dawki u dzieci, dorosłych i pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek. Po podaniu donosowym chlorowodorek ksylometazoliny tylko w minimalnym stopniu przenika do krwi, o ile w ogóle wchłania się do krwiobiegu. Brak istotnego ogólnoustrojowego wchłaniania leku oznacza, że nie są konieczne żadne szczególne środki ostrożności u osób starszych lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Nie są dostępne wystarczające dowody, by uznać, że preparaty donosowe zawierające chlorowodorek ksylometazoliny mogą bezpiecznie stosować kobiety w ciąży i karmiące piersią, zgodnie z treścią ChPL. Obecnie brak jest wystarczającego doświadczenia ze stosowania chlorowodorku ksylometazoliny u kobiet w okresie ciąży i laktacji. W badaniu obejmującym 207 kobiet, które być może stosowały chlorowodorek ksylometazoliny w pierwszym trymestrze ciąży, nie wykazano wyższego odsetka wad wrodzonych płodu. W innym badaniu (van den Anker et al. 1993) u dwóch noworodków, których matki stosowały m.in. chlorowodorek ksylometazoliny w okresie ciąży, stwierdzono poważne wady wrodzone kończyn. Autorzy badania nie mogli z całą pewnością wykluczyć, że wystąpienie tych wad wrodzonych nie miało żadnego związku z przyjmowaniem chlorowodorku ksylometazoliny. Nie są dostępne żadne badania dotyczące przenikania chlorowodorku

ksylometazoliny do mleka matki (AHFS 2003; BfArM 2011). W dokumentacji produktu stwierdza się, że chlorowodorek ksylometazoliny powinien być stosowany w okresie ciąży i karmienia piersią tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

2.4. Podsumowanie zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa

Tabela 5: Istotne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zawał mięśnia sercowego	<p>W wyniku wchłaniania ogólnoustrojowego do krwiobiegu u pacjentów mogą wystąpić zdarzenia sercowo-naczyniowe, lecz badania farmakodynamiczne wykazały, że stężenie leku w osoczu krwi po podaniu donosowym nie osiąga poziomu powodującego istotne oddziaływania ogólnoustrojowe.</p> <p>Na podstawie danych zgromadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu wykazano, że zdarzenia niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego i towarzyszące im objawy (częstoskurcz, przyspieszenie akcji serca, ból w klatce piersiowej, duszności, obrzęk obwodowy i niedociśnienie) występują bardzo rzadko.</p>	<p>Tak, ChPL dla chlorowodorku ksylometazoliny zawiera następujące stwierdzenie (punkt 4.4):</p> <p>„Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z chorobami układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym, nadczynnością tarczycy, cukrzycą, przerostem gruczołu krokowego i guzem chromochłonnym”.</p> <p>W ulotce dołączonej do opakowania: informacji dla pacjenta, w punkcie dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, jest zawarte następujące stwierdzenie:</p> <p>„Przed rozpoczęciem stosowania leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w przypadku choroby układu krążenia lub nadciśnienia”.</p>
Udar	<p>W wyniku wchłaniania ogólnoustrojowego do krwiobiegu u pacjentów mogą wystąpić incydenty mózgowo-naczyniowe, lecz badania farmakodynamiczne wykazały, że stężenie leku w osoczu krwi po podaniu donosowym nie osiąga poziomu powodującego istotne oddziaływania ogólnoustrojowe.</p> <p>Na podstawie danych zgromadzonych po dopuszczeniu produktu do obrotu wykazano, że incydenty mózgowo-naczyniowe występują bardzo rzadko.</p>	<p>Tak, ChPL dla chlorowodorku ksylometazoliny zawiera następujące stwierdzenie (punkt 4.4):</p> <p>„Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z chorobami układu krążenia, nadciśnieniem tętniczym, nadczynnością tarczycy, cukrzycą, przerostem gruczołu krokowego i guzem chromochłonnym”.</p> <p>W ulotce dołączonej do opakowania: informacji dla pacjenta, w punkcie dotyczącym specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania, jest zawarte następujące stwierdzenie:</p> <p>„Przed rozpoczęciem stosowania leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w przypadku choroby układu krążenia lub nadciśnienia”.</p>
Przedawkowanie u dzieci	<p>Przedawkowanie oznacza przyjęcie jednorazowej lub łącznej dawki produktu leczniczego, która przekracza zalecaną dawkę maksymalną, określoną w zatwierdzonej dokumentacji produktu</p>	<p>Tak, ChPL zawiera stwierdzenie, że ksylometazolina jest przeciwwskazana w określonych populacjach pediatrycznych, w zależności od dawki.</p>

	lecniczego.	W ChPL zawarte jest też ostrzeżenie, że ogólnoustrojowe przedawkowanie ksylometazoliny może powodować wystąpienie szerokiego zakresu objawów, spowodowanych stymulacją lub spowolnieniem czynności serca lub układu nerwowego.
Błędy w stosowaniu leków	Błędy w stosowaniu leków oznaczają niezamierzone błędy w przepisywaniu, wydawaniu, podawaniu i monitorowaniu leku przez pracowników służby zdrowia, pacjentów lub konsumentów.	Tak, ChPL zawiera następujące ostrzeżenia: „O ile lekarz nie zaleci inaczej, tego leku nie należy stosować dłużej niż przez 7 dni”. „Nie należy przekraczać zalecanej dawki”. W ChPL zawarte jest też ostrzeżenie, że po długotrwałym stosowaniu może wystąpić nawrót objawów i w takich przypadkach może być to również spowodowane zjawiskiem nasilenia objawów po zaprzestaniu leczenia spowodowanym przez sam lek, które może prowadzić do przewlekłego obrzęku i zaniku błony śluzowej nosa. W ChPL zawarte jest też ostrzeżenie, że ogólnoustrojowe przedawkowanie ksylometazoliny może powodować wystąpienie szerokiego zakresu objawów, spowodowanych stymulacją lub spowolnieniem czynności serca lub układu nerwowego.
Polekowe zapalenie błony śluzowej nosa związane z zastosowaniem poza wskazaniami	W przypadku długotrwałego stosowania chlorowodorku ksylometazoliny po odstawieniu leku może czasem wystąpić nawrót objawów zapalenia błony śluzowej nosa i obrzęku błony śluzowej nosa. W takich przypadkach może być to również spowodowane zjawiskiem nasilenia objawów po zaprzestaniu leczenia spowodowanym przez sam lek, które może prowadzić do przewlekłego obrzęku i zaniku błony śluzowej nosa.	Tak, ChPL zawiera następujące ostrzeżenia: „O ile lekarz nie zaleci inaczej, tego leku nie należy stosować dłużej niż przez 7 dni”. „Nie należy przekraczać zalecanej dawki”. W ChPL zawarte jest też ostrzeżenie, że po długotrwałym stosowaniu może wystąpić nawrót objawów i w takich przypadkach może być to również spowodowane zjawiskiem nasilenia objawów po zaprzestaniu leczenia spowodowanym przez sam lek, które może prowadzić do przewlekłego obrzęku i zaniku błony śluzowej nosa.
Zastosowania produktu leczniczego poza wskazaniami u dzieci	Zastosowanie produktu poza wskazaniami oznacza świadome stosowanie produktu leczniczego do celów medycznych, choć niezgodnie z zatwierdzoną dokumentacją produktu. Długotrwałe stosowanie może powodować polekowe zapalenie błony śluzowej nosa, a stosowanie większych dawek może skutkować wystąpieniem ogólnoustrojowych objawów	Tak, ChPL zawiera stwierdzenie, że ksylometazolina jest przeciwwskazana w określonych populacjach pediatrycznych, w zależności od dawki. W ChPL zawarte jest też ostrzeżenie, że ogólnoustrojowe przedawkowanie ksylometazoliny może powodować wystąpienie szerokiego zakresu objawów, spowodowanych stymulacją

	przedawkowania pod wpływem stymulacji pracy serca lub spowolnienia czynności układu nerwowego.	lub spowolnieniem czynności serca lub układu nerwowego.
Uszkodzenie błony śluzowej nosa związane z działaniem środka konserwującego, chlorku benzalkoniowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu produktu leczniczego.	Choć potwierdzono, że chlorek benzalkoniowy wywołuje podrażnienie i uszkodzenia błony śluzowej nosa, jednak doniesienia o klinicznych reakcjach podrażnienia nie są powszechne. W badaniach wykazano, że leki donosowe zawierające chlorek benzalkoniowy są bezpieczne i dobrze tolerowane zarówno podczas krótkotrwałego, jak i długotrwałego stosowania klinicznego.	Tak, ChPL zawiera ostrzeżenie, że produkt leczniczy zawierający chlorek benzalkoniowy może powodować uszkodzenie błony śluzowej nosa, i zawiera stwierdzenie o maksymalnym zalecany okresie stosowania wynoszącym 7 dni oraz skutkach długotrwałego stosowania.
Skurcz oskrzeli związany z działaniem środka konserwującego, chlorku benzalkoniowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu postaci wziewnych ksylometazoliny.	Wdychanie chlorku benzalkoniowego powoduje powtarzalne, zależne od skumulowanej dawki, nagłe skurcze oskrzeli o długotrwałym charakterze, porównywalne z siarczynami. Skurczom oskrzeli często towarzyszy kaszel i uczucie pieczenia oraz, okazjonalnie, zaczerwienienie twarzy i świąd.	Tak, ChPL zawiera ostrzeżenie, że chlorek benzalkoniowy może powodować skurcz oskrzeli.
Interakcje z innymi lekami: inhibitorami monoaminooksydazy i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.	Równoczesne stosowanie ksylometazoliny i inhibitorów monoaminooksydazy lub trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wiąże się z wyższym ryzykiem działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, gdyż wszystkie z tych leków powodują wazokonstrykcję naczyń krwionośnych.	Tak, w punkcie 4.5 ChPL zawarto ostrzeżenie, że nie jest zalecane stosowanie ksylometazoliny i trój- i czteropierścieniowych leków przeciwdepresyjnych lub inhibitorów monoaminooksydazy (MAO), zarówno równoległe, jak i w okresie dwóch tygodni od zakończenia terapii inhibitorami MAO.

*Przedawkowanie i/lub długotrwałe stosowanie mogą powodować rhinitis medicamentosa.

Przegląd profilu bezpieczeństwa chlorowodorku ksylometazoliny zawarto w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

Tabela 6: Istotne informacje brakujące

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w okresie ciąży i laktacji	Nie są znane lub dobrze kontrolowane badania z udziałem kobiet w ciąży (Dokument CCDS dotyczący ksylometazoliny, 22 listopada 2013 r.). ChPL zawiera stwierdzenie o braku dostępnych danych na temat przenikania ksylometazoliny przez łożysko i do mleka matki.

Przegląd profilu bezpieczeństwa chlorowodorku ksylometazoliny zawarto w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL).

2.5. Podsumowanie dodatkowych środków minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze są opisane w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), zawierającej szczegółowe informacje o stosowaniu leku, zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ograniczenie ryzyka wynikającego z przyjmowania leku, przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia. Skróconą wersję tych informacji przeznaczoną dla osób niewyspecjalizowanych zawiera ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta. Środki uwzględnione w tych dokumentach stanowią rutynowe środki mające na celu minimalizację ryzyka związanego z produktem leczniczym.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta dotyczące chlorowodorku ksylometazoliny są dostępne na stronie EPAR dot. chlorowodorku ksylometazoliny.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych środków mających na celu minimalizację ryzyka.

2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie przewiduje się planu rozwoju po wprowadzeniu do obrotu w odniesieniu do chlorowodorku ksylometazoliny.

2.7. Badania warunkujące wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie zażądano przeprowadzenia żadnych badań jako warunku wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

2.8. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

2.8.1. Wersja 1 (wrzesień 2009 r.) do wersji 2

- Uzupełnienie informacji o zidentyfikowanych potencjalnych zagrożeniach: zawale mięśnia sercowego, udarze oraz nadużywaniu i/lub przedawkowaniu.
- Aktualizacja formatu planu zarządzania ryzykiem w celu zapewnienia zgodności z „Dobrymi praktykami nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, Moduł V - Systemy zarządzania ryzykiem”.

2.8.2. Wersja 2 (listopad 2013 r.) do wersji 3

- Uzupełnienie informacji o potencjalnych zagrożeniach związanych z przedawkowaniem u dzieci, błędami w stosowaniu leków, polekowym zapaleniu błony śluzowej nosa związanym z zastosowaniem produktu leczniczego poza wskazaniami, zastosowaniem produktu leczniczego poza wskazaniami u dzieci oraz skurczu oskrzeli związanym z działaniem środka konserwującego, chlorku benzalkoniowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu postaci wziewnych ksylometazoliny.
- Uzupełnienie informacji o zidentyfikowanym potencjalnym ryzyku uszkodzenia błony śluzowej nosa, związanym z działaniem środka konserwującego, chlorku benzalkoniowego, zwłaszcza po długotrwałym stosowaniu.
- Dodanie stosowania w okresie ciąży i laktacji jako informacji brakującej.