

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktów leczniczych Fosidal 2 mg/ml, syrop; Syresp 2 mg/ml, syrop; Fosidal 80 mg tabletki powlekane, przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **KASZEL**

Kaszel można dodatkowo podzielić na trzy kategorie na podstawie czasu trwania: ostry, trwający mniej niż trzy tygodnie; podostry, trwający od trzech do ośmiu tygodni; i przewlekły, trwający ponad osiem tygodni. Typowe przyczyny kaszlu niezwiązanego z chorobą nowotworową obejmują wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych (zdecydowanie najczęstsza przyczyna), choroby dróg oddechowych, m.in. astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc; chorobę refluksową przełyku (GORD), chorobę nosa, rozstrzenie oskrzeli i przewlekłe zakażenia. Przewlekły kaszel może być dla pacjentów nieprzyjemny, prowadząc do depresji (nawet u 53% pacjentów)<sup>4,5</sup>, bezsenności, wymiotów, wyczerpania i złamań żeber (Molassiotis A. 2010).

#### **ZAPALENIE OSKRZELI**

Zapalenie oskrzeli jest chorobą układu oddechowego, w której dochodzi do zapalenia błony śluzowej w oskrzelach. Wraz z obrzękiem i pogrubieniem podrażnionej błony śluzowej, następuje zwężenie lub zamknięcie drobnych dróg oddechowych w płucach, powodując ataki kaszlu, którym może towarzyszyć odkrztuszanie flegmy i duszność. Zapalenie oskrzeli dzieli się na dwie kategorie: ostre i przewlekłe.

Ostre zapalenie oskrzeli - jedno z najczęstszych rozpoznań w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej, w 1998 r. było w USA przyczyną około 2,5 miliona wizyt u lekarzy (Slusarcick AL, McCaig LF. 200). Lekarze bardzo różnie opisują objawy przedmiotowe i podmiotowe niezbędne do jego rozpoznania. Ze względu na to, że przyczyną ostrego zapalenia oskrzeli jest najczęściej wirus (w około 90% przypadków, podczas gdy bakterie powodują mniej więcej 10% przypadków), właściwe jest leczenie objawowe lekami wykrztusznymi, przeciwkaszlowymi lub rozszerzającymi oskrzela. Badania wskazują jednak, że wielu lekarzy leczy zapalenie oskrzeli antybiotykami. Leki te okazują się jednak zwykle nieskuteczne u pacjentów z niepowikłanym ostrym zapaleniem oskrzeli. Ponadto antybiotyki mają często szkodliwe działania niepożądane, a ich nadużywanie przyczynia się do narastającego problemu antybiotykooporności. Satysfakcja pacjentów z leczenia ostrego zapalenia oskrzeli wiąże się raczej z relacją lekarz-pacjent niż z zaleceniem stosowania antybiotyku (Knutson D, Braun C. 2002).

#### **ZAPALENIE PŁUC**

Zapalenie płuc jest stanem zapalnym płuc, który obejmuje przede wszystkim pęcherzyki płucne. Wywołują go zwykle zakażenia wirusowe lub bakteryjne czy rzadziej powodowane przez inne drobnoustroje, niektóre leki i inne schorzenia, takie jak choroby autoimmunologiczne. Typowe objawy obejmują kaszel, ból w klatce piersiowej, gorączkę i trudności w oddychaniu. Zapalenie płuc powoduje wypełnienie pęcherzyków płucnych płynem, utrudniając nasycanie tlenem. Narzędzia diagnostyczne obejmują badanie rentgenowskie i posiew płwociny.

Co roku zapalenie płuc atakuje około 450 milionów osób – siedem procent całej światowej populacji – i powoduje około 4 milionów zgonów.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Fosidal/Syresp 2 mg/ml w postaci syropu jest przeznaczony głównie do stosowania u dzieci i młodzieży do leczenia objawowego (kaszlu i odkrztuszania) w przebiegu chorób zapalnych oskrzeli i płuc.

W badaniu mającym na celu oszacowanie wpływu fenspirydu na zmiany włóknistej powłoki w jamach nosowych, funkcji transportowej nabłonka rzęskowego i dynamiki własności elektrochemicznych wydzieliny nosowej metodą bezpośredniej dżulometrii po interwencji chirurgicznej w zatokach przynosowych autorzy wskazywali, że zastosowanie fenspirydu znacząco przyspiesza przywrócenie funkcji transportowej nabłonka śluzowo-rzęskowego wewnątrz nosa, co powoduje szybszą regresję włóknistej powłoki na błonie śluzowej wewnątrz nosa i obrzęku błony śluzowej. Te zmiany prowadzą do poprawy drenażu i nasycenia gazem zatok przynosowych (Svistushkin VM, Lopatin AS. 2011).

Celem badania przeprowadzonego przez Butorova SI i Muntianu VI była ocena skuteczności i bezpieczeństwa długotrwałego stosowania fenspirydu, leku przeciwzapalnego, u pacjentów z przewlekłą

obturacyjną chorobą płuc (COPD) w warunkach ambulatoryjnych. Długotrwałe stosowanie fenspirydu w średnich dawkach terapeutycznych w warunkach ambulatoryjnych jest związane z pozytywnymi efektami klinicznymi i prowadzi do znacznej poprawy jakości życia (Butorov SI, Muntianu VI. 2007).

Lebedenko AA i Mal'tsev SV przeprowadzili badanie, którego celem było oszacowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania skojarzonego leczenia przeciwzapalnego astmy oskrzelowej i terapii fenspirydem. Obserwacje prowadzono łącznie u 57 dzieci w wieku od 6 do 14 lat. Tradycyjne leczenie wszystkich pacjentów uzupełniono o codzienne przyjmowanie fenspirydu w postaci syropu w dawce 4 mg/kg m.c. od pierwszego dnia po przyjęciu do szpitala. Na podstawie wyników badania stwierdzono, że zastosowanie fenspiridu skraca czas trwania choroby i czas do przywrócenia drożności oskrzeli; przyspiesza również proces nasycania krwi tętniczej tlenem (Lebedenko AA, Mal'tsev SV, 2011).

Riabova MA przedstawia uzasadnienie dla stosowania fenspiridu w leczeniu przewlekłego zapalenia krtani na podstawie patogenetycznej koncepcji stanu patologicznego (Riabova MA. 2011).

Zawisza E. oceniał skuteczność 3-miesięcznego leczenia pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby względem placebo. Objawy kliniczne przewlekłego zapalenia zatok – kichanie, świąd nosa i ropny charakter wydzieliny – ulegały złagodzeniu w grupie przyjmującej fenspiryd w znacznie większym stopniu niż w grupie placebo. Dane z wcześniejszych badań wskazują na korzystny efekt leczenia fenspirydem u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok. W trakcie badania udowodniono, że leczenie fenspirydem jest dość skuteczne pod względem wyników tomografii komputerowej i dobrze tolerowane w trakcie 3-miesięcznej terapii (Zawisza E. 2005).

W obserwacjach przeprowadzonych u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli udowodniono wysoką skuteczność kliniczną terapii fenspirydem. U 12% pacjentów do uzyskania złagodzenia objawów konieczne było dodatkowo zastosowanie antybiotyków. Stwierdzono bardzo dobrą tolerancję 14-dniowej terapii i jest ona zalecana do bezpiecznego stosowania klinicznego (Płusa T, Ochwat A. 2005).

Leczenie fenspirydem oceniono jako względnie skuteczne pod względem wpływu na zaostrzenia i dobrze tolerowane w trakcie sześciomiesięcznej terapii u pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli (Pirożyński M. et al. 2005).

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie zidentyfikowano.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Częstość akcji serca powyżej 100 uderzeń na minutę u osób dorosłych ( <i>Tachykardia</i> )	Umiarkowana tachykardia, ustępująca po zmniejszeniu dawki. Jest to prawdopodobnie antyhistaminowe działanie fenspirydu zbliżone do antagonisty receptora histaminowego H1. Antagoniści receptora histaminowego H1, nawet w przypadku stosowania w dawkach terapeutycznych, poza receptorami histaminy H1 blokują także receptory muskarynowe. Przypadki umiarkowanej tachykardii występowały jedynie po ostrym zatruciu fenspirydem (Magdalan J. et al. 2005).	Po wystąpieniu u pacjenta tachykardii należy zmniejszyć dawkę leku.
Zaburzenia żołądka i	Zdarzenia niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych obejmujące zaburzenia	Nie wskazano specjalnych metod zapobiegania zdarzeniom

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
jelit	żołądka i jelit (np. zaburzenia czynności żołądka i jelit, nudności, ból w nadbrzuszu) są dobrze znane i opisane w proponowanej ChPL.	niepożądanym. Jeżeli reakcje są ciężkie, lekarz może rozważyć przerwanie leczenia.
Samoistny obrzęk warg, policzków, powiek, języka, podniebienia miękkiego, gardła i aparatu głosowego krtani, często związany z alergią na pokarmy i leki <i>(obrzęk Quinckego)</i>	Zaburzenia układu odpornościowego (wysypka, rumień, pokrzywka, obrzęk Quinckego, rumień trwały) są rzadkimi reakcjami niepożądanymi po zastosowaniu fenspirydu.	Nie wskazano specjalnych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym. W przypadku wystąpienia tych reakcji lekarz może rozważyć przerwanie leczenia.
Senność	Senność dotyczy pacjentów z nadmierną ospałością lub sennością. Z tego powodu fenspiryd może upośledzać zdolność do kierowania pojazdami, obsługi maszyn i zdolności psychomotoryczne, o czym należy więc poinformować pacjenta na początku terapii. Częstotliwość tych zaburzeń układu nerwowego po zastosowaniu fenspirydu nie jest znana.	Nie wskazano specjalnych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym. Jeżeli reakcje są ciężkie, lekarz może rozważyć przerwanie leczenia.
Ból głowy	Podczas terapii fenspirydem może wystąpić ból głowy. Częstotliwość takich reakcji jest szacowana jako rzadka.	Nie wskazano specjalnych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym. Jeżeli reakcje są ciężkie, lekarz może rozważyć przerwanie leczenia.
Substancje pomocnicze: parahydroksybenzoes an metylu i propylu oraz żółcień pomarańczowa mogą powodować reakcje alergiczne.	Parabeny są estrami kwasu p-hydroksybenzoesowego powszechnie stosowanymi jako środki konserwujące w żywności, kosmetykach, produktach do higieny i preparatach farmaceutycznych (Oishi S. 2002, Oishi S. 2004). Parabeny i żółcień pomarańczowa mogą wywoływać reakcje alergiczne (które mogą być opóźnione) (Wytyczne Komisji 2003).	Zgodnie z wytycznymi EMA „Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use” („Substancje pomocnicze na etykiecie i ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi”) (CPMP/463/00) ulotka dla pacjenta dla produktów leczniczych Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop zawiera odpowiednie informacje w celu uniknięcia wskazanego ryzyka.
Ze względu na zawartość sacharozy możliwość zaburzeń metabolizmu u	Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-	Zgodnie z wytycznymi EMA „Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use”

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy	izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.	(„Substancje pomocnicze na etykiecie i ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi") (CPMP/463/00) ulotka dla pacjenta dla produktów leczniczych Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop zawiera odpowiednie informacje w celu uniknięcia wskazanego ryzyka.
Ryzyko dla chorych na cukrzycę – należy uwzględnić zawartość sacharozy.	5 ml syropu zawiera 3 g sacharozy.	Należy to wziąć pod uwagę u chorych na cukrzycę. Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop zawiera odpowiednie informacje w celu uniknięcia wskazanego ryzyka.

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Możliwość interakcji fenspirydu z innymi lekami (efekt klasy leków antyhistaminowych)	<p>W przypadku fenspirydu, ze względu na działanie antyhistaminowe, można oczekiwać interakcji z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• barbituranami,</li> <li>• innymi lekami przeciwhistaminowymi,</li> <li>• lekami przeciwbólowymi (w tym opioidowymi lekami przeciwbólowymi),</li> <li>• lekami uspokajającymi,</li> <li>• inhibitorami MAO,</li> <li>• alkoholem.</li> </ul> <p>Nie zgłaszano jednak przypadków takich interakcji.</p>
Potencjalne działanie estrogenne parabenów (parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu).	<p>Parabeny są estrami kwasu p-hydroksybenzoesowego powszechnie stosowanymi jako środki konserwujące w żywności, kosmetykach, produktach do higieny i preparatach farmaceutycznych (Oishi S. 2002, Oishi S. 2004, EMA 2013). Udowodniono, że parabeny wiążą się z receptorami estrogenowymi z powinowactwem, które jest 30 000 i 2 500 000 razy słabsze (odpowiednio propyloparaben i metyloparaben) niż w przypadku naturalnego ligandu - 17<math>\beta</math>-estradiolu. Metabolizm parabenów powodował hydrolizę podstawowego metabolitu kwasu para-hydroksybenzoesowego (PHBA), który nie wykazuje powinowactwa do receptorów estrogenowych (Routledge EJ. et al. 1998).</p> <p>Parabeny były związane z działaniem estrogenym w modelach in vitro i in vivo, którego siła wzrastała wraz z wydłużeniem łańcucha węglowego parabenu. Zgłaszane działania estrogenne były jednak wciąż znacznie niższe (1000 – 10 000 000-krotnie) niż obserwowane w przypadku referencyjnego związku - 17-<math>\beta</math> estradiolu (EMA 2013).</p>
Niszczący lub toksyczny wpływ na nasienie <i>Potencjalne działanie</i>	<p><i>Metyloparaben</i></p> <p>Metyloparaben nie był związany z działaniami niepożądanymi na męskie narządy rozrodcze u młodych szczurów (po zastosowaniu dawek do 1 g/kg)</p>

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
<p>spermatotoksyczne parabenów (parahydroksybenzoesan metylu i parahydroksybenzoesan propylu).</p>	<p>ani w badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego prowadzonych na gryzoniach i zwierzętach innych niż gryznie (Oishi S. 2004, Hoberman AM. et al. 2008). Metyloparaben nie był związany z działaniami niepożądanymi na męskie i żeńskie narządy rozrodcze u młodych szczurów ani w badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego. Pozwala to stwierdzić, że zastosowanie metyloparabenu w preparatach doustnych w dawce do 0,2% produktu (takich jak zalecane skuteczne stężenia substancji jako środka konserwującego) nie stanowi problemu dla ludzi, w tym dla populacji pediatrycznej, niezależnie od grupy wiekowej (EMA 2013).</p> <p><i>Propyloparaben</i></p> <p>Po 4-tygodniowym podawaniu propyloparabenu w ilości 0,01, 0,1 i 1% w diecie szczurom 21 dni po urodzeniu obserwowano zmniejszenie spermatogenezy i poziomu testosteronu w surowicy (Oishi S. 2002). Najniższy obserwowany poziom działania szkodliwego (LOAEL) wykryty w tym badaniu wynosił 0,01%, co odpowiada dawce 12.4 mg/kg/dobę.</p> <p>Takie efekty nie powtórzyły się w najnowszym badaniu zgodnym z GLP, o rozszerzonym planie badania. W związku z tym nie zaobserwowano wpływu na parametry rozrodcze u samców po podawaniu przez 8 tygodni doustnych dawek wynoszących do 1000 mg/kg samcom szczurów w wieku 3-11 tygodni (Gazin V. et al. 2012).</p> <p>Na podstawie aktualnego dawkowania leków zawierających propyloparaben, stężenie wynoszące 0,06% odpowiadałoby maksymalnej dawce dobowej propyloparabenu wynoszącej w przybliżeniu 50 mg/dobę (albo 1 mg/kg/dobę dla pacjenta o masie ciała 50 kg) (EMA 2013).</p>

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
<p>Stosowanie leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat (Stosowanie w populacji pediatrycznej – poniżej 2 lat)</p>	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p>
<p>Stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią</p>	<p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet w ciąży.</p> <p>Nie wiadomo, czy fenspiryd lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.</p>
<p>Stosowanie w populacji w wieku powyżej 65 lat (Stosowanie w populacji osób w podeszłym wieku)</p>	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania leku u osób w podeszłym wieku.</p>

Fenspiryd jest stosowany w praktyce medycznej od kilkunastu lat. W tak długim okresie poddano szczegółowej ocenie wszystkie aspekty stosowania fenspirydu, w tym w różnych populacjach oraz wskazaniach. Pozwoliło to również na zgromadzenie bardzo obszernej wiedzy na temat profilu bezpieczeństwa tej substancji.

W przypadku produktów leczniczych Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop i Fosidal 80 mg tabletki powlekane mają zastosowanie rutynowe działania minimalizujące ryzyko. Dotyczą one: zapewnienia odpowiednich

informacji dla personelu medycznego poprzez informacje o produkcie (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta), a także określenie kategorii dostępności tego produktu jako leku wydawanego wyłącznie z przepisu lekarza.

Firmy Polpharma i Medana nie planują modyfikacji metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do kwestii bezpieczeństwa wymienionych w niniejszym dokumencie (ważne zidentyfikowane zagrożenia i ważne brakujące informacje).

Wszystkie wspomniane powyżej kwestie dotyczące bezpieczeństwa będą oceniane na podstawie danych z pierwszego i kolejnych raportów PSUR. W przypadku gdy ta ocena lub proces wykrywania sygnałów wykaże jakiegokolwiek niepokojące sygnały, władze rejestracyjne zostaną o tym w odpowiedni sposób powiadomione i opracowana zostanie uaktualniona wersja RMP, jak też zostaną zaproponowane dodatkowe działania mające na celu ograniczenie zagrożeń.

Firmy Polpharma i Medana wdrożyły odpowiedni system zarządzania sygnałami, który zapewnia, że wszystkie działania związane z tym systemem funkcjonują prawidłowo i skutecznie. Role, obowiązki i wymagane zadania są standaryzowane i wykonywane przez doświadczonych pracowników działu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, mających odpowiednią wiedzę. System zarządzania sygnałami funkcjonuje w oparciu o zasady zarządzania jakością. System zapewnienia jakości i kontroli jakości jest zgodny ze standardami dla systemów jakości i stale funkcjonuje. System ten stosuje się do wszystkich procesów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w tym także procesu zarządzania sygnałami.

Po sfinalizowaniu dokumentu: „Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use. EMA/CHMP/SWP/272921/2012”, jeżeli EMA zaproponuje aktualizację treści dotyczącej parabenów w kolejnej poprawce wytycznych „Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use („Substancje pomocnicze na etykiecie i ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi”) (CPMP/463/00) Polpharma i Medana wprowadzą odpowiednie zmiany w treści (Wytyczne Komisji 2003, EMA 2013).

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

Firmy Polpharma i Medana oświadczają, że produkty lecznicze Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop i Fosidal 80 mg tabletki powlekane mają dobrze znany profil bezpieczeństwa ustalony w trakcie kilkunastoletniego doświadczenia porejestracyjnego. W przypadku tych produktów stosuje się rutynowe działania służące ograniczeniu ryzyka.

Obecnie nie określono celów dotyczących planowania dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku ze zidentyfikowanymi zagrożeniami: ważnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami i ważnymi brakującymi informacjami. Firmy Polpharma i Medana w tej chwili nie proponują ani nie planują żadnych dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

#### ***VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu***

Po uzyskaniu rejestracji produktów leczniczych (Fosidal/Syresp 2 mg/ml, syrop i Fosidal 80 mg tabletki powlekane) firma Medana będzie nadal uważnie monitorować wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa przy użyciu narzędzi dostępnych w rutynowym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Po uzyskaniu rejestracji produktu Syresp 2 mg/ml, syrop przez władze rejestracyjne Polpharma i Medana będą nadal uważnie monitorować wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa przy użyciu narzędzi dostępnych w rutynowym systemie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Polpharma złożyła wniosek o dopuszczenie do obrotu tylko jednej dawki produktu zawierającego fenspiryd, tj. 2 mg/ml. Polpharma i Medana obecnie nie planują rozszerzania linii tego produktu o preparaty zawierające inną dawkę substancji czynnej lub w innej postaci.

Polpharma i Medana nie zamierzają dalej rozwijać tego produktu leczniczego, w związku z czym

pominięto plan badań porejestacyjnych.

### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Istotne wprowadzone zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
PHVDRMP-174-99-00-EN	11/06/2012		Wprowadzenie początkowego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP)
PHVDRMP-174-99-01-EN	27/05/2013	Dodano zagrożenia związane z substancjami pomocniczymi (dla formy syropu) jako ważne zidentyfikowane zagrożenie. Dodano potencjalną możliwość interakcji fenspirydu z innymi lekami (efekt klasy leków antyhistaminowych) jako ważne zidentyfikowane zagrożenie. Dodano zagrożenia związane z działaniem estrogennym parabenów jako ważne zidentyfikowane zagrożenie.	Bezpieczeństwo stosowania parabenów w produktach leczniczych będzie oceniane w trakcie aktualizacji wytycznych EMA „Guideline on Excipients in the Label and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use („Substancje pomocnicze na etykiecie i ulotce dla pacjenta dla produktów leczniczych do stosowania u ludzi”) (CPMP/463/00)
PHVDRMP-174-99-02-EN	03/03/2014	Dodano tachykardię jako ważne zidentyfikowane zagrożenie. Dodano zaburzenia żołądka i jelit jako ważne zidentyfikowane zagrożenie. Dodano obrzęk Quinckego jako ważne zidentyfikowane zagrożenie. Dodano senność jako ważne zidentyfikowane zagrożenie.	Opracowano RMP zgodnie z formatem EMA opublikowanym w: „Guidance on format of the risk management plan (RMP) in the EU” („Wytyczne dotyczące formatu planu zarządzania ryzykiem (RMP) w UE”) (EMA/465932/2013 Rev.1, 25.07.20013). Plan zarządzania ryzykiem PHVDRMP-174-99-02-EN realizuje uwagi wprowadzone we wstępnym raporcie z oceny z okresu 70 dni zgodnie z procedurą dopuszczenia do obrotu PL/H/0302/001/DC.
PHVDRMP-174-99-03-EN	16/01/2015	Wyraźnie przedstawiono zagrożenia dla obydwu postaci farmaceutycznych – tabletek powlekanych i syropu. Zidentyfikowane zagrożenia dla obydwu postaci farmaceutycznych uzupełniono o ból głowy.  Wszystkie związane punkty w RMP uzupełniono zgodnie z uzupełnionymi zagrożeniami. Przedstawiono dodatkowe	Uzupełnień dokonano na podstawie: wstępnego raportu z oceny z okresu 70 dni w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu PL/H/0302/001/DC oraz wstępnego raportu z oceny z okresu 120 dni w trakcie procedury dopuszczenia do obrotu PL/H/0302/001/DC z 2014-12-11

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
		wyjaśnienia dotyczące środków minimalizujących ryzyko.	