

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Infectussic

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wskazania do stosowania: Syrop Infectussic jest przeznaczony do objawowego leczenia kaszlu różnego pochodzenia

Kaszel jest odruchową odpowiedzią obronną układu oddechowego na zalegającą lub spływającą do gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli wydzielinę oraz na obecność ciała obcego w drogach oddechowych i ma na celu oczyszczenie dróg oddechowych. Przedłużający się kaszel niepokoi pacjentów oraz opiekunów chorych dzieci i dlatego objaw ten jest bardzo częstym powodem wizyt u lekarza [Blasio i wsp. 2011; Geiser 2012; Giachetto 2001; Gibson i wsp. 2010; Catania i wsp. 2011; Blasio i wsp. 2011]. Kaszel jako podstawowy objaw infekcji górnych i dolnych dróg oddechowych często zaburza prawidłowe funkcjonowanie pacjentów, stanowiąc główną dolegliwość, z którą zgłaszają się oni do lekarza rodzinnego. Dotyczy 3–40% dorosłej populacji [Bręborowicz 2001; Cofta 2010; Blasio i wsp. 2011; Dicipinigatis 2009]. Kaszel występuje u 23-37% pacjentów z rozpoznaniem nowotworem złośliwym, u 47-86% pacjentów z rakiem płuc [Molassiotis i wsp. 2010; Molassiotis i wsp. 2010a].

Kaszel jest przyczyną ok. 25 mln porad ambulatoryjnych rocznie w USA, a koszty diagnostyki i leczenia chorych wynoszą ok. 1 miliarda dolarów rocznie [Bręborowicz 2001; Dicipinigatis 2009].

Kaszel jako ostry określa się gdy trwa do 3 tyg., przewlekający się - od 3 do 8 tyg., przewlekły - ponad 8 tyg. [Cofta 2010; Blasio i wsp. 2011; Leconte i wsp. 2011]. Częściej z powodu przewlekłego kaszlu zwracają się do lekarzy kobiety. Sugeruje się, że mają one tendencję do bardziej nasilonego odruchu kaszlowego [Cofta 2010].

W zależności od rodzaju kaszlu wyróżniamy:

- kaszel suchy (nieproduktywny),
- kaszel gęsty wynikły z zalegania trudnej do odkrztuszenia wydzieliny,
- kaszel produktywny z odkrztuszaniem wydzieliny [Bręborowicz 2001; Cofta 2010; Szczeklik 2005; Blasio i wsp. 2011; Leconte i wsp. 2011].

Suchy, ostry kaszel jest najczęściej spowodowany ściekaniem wodnistej wydzieliny do gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli, co odpowiada pierwszej fazie zapalenia. W zapaleniu oskrzeli i oskrzelików uporeczywy „głęboki” kaszel towarzyszy wydłużonemu głośnemu wydechowi tzw. świst wydechowy (ang. *wheezing*). Suchy kaszel obserwowany w pierwszych dniach zapalenia płuc jest bardziej wynikiem stanu zapalnego górnych dróg

oddechowych niż procesu zapalnego w mięszu płuc, w którym nie wstępują receptory kaszlowe. Choć kaszel jest ważnym mechanizmem obronnym i według zasad klasycznej pulmonologii nie należy go tłumić, to lekarz praktyk leczący zakażenia dróg oddechowych (ZDO) spotyka się często z męczącym, a niekiedy nawet powodującym ból kaszlem, który wyczerpuje chorego, utrudnia pojenie lub karmienie dziecka, przyjmowanie leków, a także poważnie zaburza sen. Objawy te upośledzają proces zdrowienia i dlatego u takich chorych należy zmniejszyć nasilenie kaszlu. Z tego względu w pierwszych dniach ZDO, oprócz ochłodzenia wdychanego powietrza, można zastosować leki hamujące odruch kaszlowy [Hryniewicz i wsp. 2010; [Blasio i wsp. 2011; Catania i wsp. 2011].

U ponad 90% pacjentów istnieje możliwość określenia przyczyny kaszlu oraz podjęcia skutecznej terapii [Cofta 2010; Dicpinigatis 2009].

Kaszel jest jednym z podstawowych – obok oczyszczania śluzowo-rzęskowego – mechanizmów obronnych układu oddechowego, umożliwiających oczyszczanie dróg oddechowych z wydzieliny oraz ciał obcych, a zarazem jednym z podstawowych objawów chorób układu oddechowego. Jest skutkiem stymulacji zapalnej, mechanicznej, chemicznej. Polega na nagłym, eksplozywnym wydechu następującym po zaczerpnięciu głębokiego wdechu. Sekwencja wydarzeń podczas kaszlu obejmuje: głęboki wdech, zamknięcie głośni z rozluźnieniem przepony, skurcz mięśni wydechowych ze wzrostem ciśnienia w klatce piersiowej do 300 mm Hg oraz gwałtowne otwarcie głośni z wypchnięciem powietrza z prędkością równą 4/5 prędkości dźwięku. Kaszel może być zapoczątkowany zależnie od woli; możliwa jest również stymulacja pochodzenia centralnego [Blasio i wsp. 2011; Chung 2003; Dicpinigatis 1998; Leconte i wsp. 2011; Nosalova i wsp. 2007].

Podstawą odruchu kaszlowego jest łuk odruchowy, który składa się z 5 elementów: receptora kaszlu, włókien dośrodkowych (afferentnych), nerwów czuciowych (w nerwie błędnym i nerwach krtaniowych górnych, także w nerwach przeponowych, międzyżebrowych, twarzowych, trójdzielnym, podjęzykowych), ośrodka kaszlu (prawdopodobnie w rdzeniu przedłużonym), włókien odśrodkowych (eferentnych), efektora mięśniowego (mięśnie górnych i dolnych dróg oddechowych, przepona, mięśnie międzyżebrowe, brzuszne, lędźwiowe, dodatkowe mięśnie oddechowe) [Catania i wsp. 2011; Bręborowicz 2001; Blasio i wsp. 2011].

Kaszel zapoczątkowany jest stymulacją receptorów kaszlowych (typu RAR-s - rapidly adapting receptor, C – związane z włóknami C, SAR - slowly adapting receptor); drogi aferentne wiodą szlakiem nerwu trójdzielnego, nerwu językowo-gardłowego, krtaniowego górnego oraz włóknami nerwu błędnego. Ośrodek kaszlowy znajduje się w rdzeniu

przedłużonym; drogi aferentne wiodą przez włókna nerwu krtaniowego dolnego – końcowa gałąź nerwu krtaniowego wstecznego (zamykającego szparę głośni) oraz nerwów rdzeniowych kurczących mięśnie klatki piersiowej i brzucha [Blasio i wsp. 2011; Chung 2003; Dicipinigatis 1998].

Receptory kaszlowe usytuowane są w obrębie dróg oddechowych, jednak warto zaznaczyć także ich pozapłucną lokalizację: opłucną, przeponę, osierdzie, przełyk i żołądek, błędnik, błonę bębenkową, przewód słuchowy zewnętrzny [Blasio i wsp. 2011; Chung 2003; Dicipinigatis 1998; Eddy i wsp. 1969; Fanta 2012; Leconte i wsp. 2011].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści terapii

Producent P.P.F. HASCO-LEK S.A nie prowadził badań klinicznych mających na celu określenie skuteczności produktu leczniczego Infectussic, syrop.

Cytrynian butamiratu jest przeznaczony do stosowania u dorosłych oraz dzieci, charakteryzuje się brakiem podobieństwa do opioidowych leków przeciwkaszlowych, nie daje przyzwyczajenia, hamuje odruch kaszlu prawdopodobnie poprzez wpływ na rdzeń przedłużony, a ponadto wpływa przeciwcholinergiczne i rozszerza oskrzela.

Butamirat w postaci przeznaczonej do podawania doustnego o niemodyfikowanym uwalnianiu (syropy, tabletki) jest produktem leczniczym rutynowo stosowanym w Europie (dostępne także postaci o przedłużonym uwalnianiu).

Cytrynian butamiratu w zalecanych dawkach jest lekiem bardzo dobrze tolerowanym u dzieci i dorosłych. Jest zatem rekomendowany jako lek w terapii kaszlu [Rote Liste 1976; Podlewski i wsp. 1978; Podlewski i wsp. 1985; Podlewski i wsp. 2005; Pharmindex 2003; Kostowski i wsp. 2003; Podlewski i wsp. 2009; Piwowarczyk i wsp. 2010; Geiser 2012; Giachetto 2001; Gibson i wsp. 2010; Woroń i wsp. 2007].

Butamirat podawany doustnie ma zidentyfikowane parametry farmakokinetyczne, które nie różnią się w istotny sposób w różnych grupach wiekowych, ani u chorych z niewydolnością nerek czy wątroby. Nie wywołuje przyzwyczajenia ani uzależnienia. [Bohner i wsp., 1997; Rote Liste 1976; Podlewski i wsp. 1978; Podlewski i wsp. 1985; Podlewski i wsp. 2005; Pharmindex 2003; Kostowski i wsp. 2003; Podlewski i wsp. 2009; Piwowarczyk i wsp. 2010].

VI.2.3 Niejasności związane z korzyściami terapeutycznymi

Nie ma dowodów sugerujących, iż leki zawierające butamirat wykazują różnice w działaniu u osób w zależności od wieku, rasy, płci. Podczas monitorowania bezpieczeństwa nie pojawiły się niejasności związane z korzyściami terapeutycznymi.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
senność, pokrzywka, nudności, biegunka	<p>- Infectussic w rzadkich przypadkach może wywoływać senność, w związku z tym należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub wykonywania innych czynności wymagających wzmożonej uwagi (np. obsługiwanie maszyn)</p> <p>- lek w rzadkich przypadkach może powodować zaburzenia ze strony żołądka i jelit objawiające się nudnościami i biegunką</p> <p>- po zastosowaniu leku w rzadkich przypadkach mogą też wystąpić skórne reakcje alergiczne w postaci pokrzywki</p>	<p>- w przypadku alergii na butamirat, nie należy przyjmować leku</p> <p>- po zaobserwowaniu wczesnych symptomów, należy odstawić lek i zasięgnąć porady lekarza</p>

Ryzyko	Uzyskane informacje	Możliwości zapobiegania
zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli i zakażeń dróg oddechowych jako następstwo jednoczesnego przyjmowania leków wykrztuśnych	- jednoczesne stosowanie leków wykrztuśnych i cytrynianu butamiratu może prowadzić do zalegania śluzu w drogach oddechowych co może skutkować wystąpieniem skurczu oskrzeli i zakażeń dróg oddechowych	- nie należy stosować produktu łącznie z lekami wykrztusnymi
zagrożenia związane ze stosowaniem leku u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy	- objawy nietolerancji po zastosowaniu leków zawierających fruktozę u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją	- nie należy stosować produktu u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy - jeśli jednak lek został zastosowany należy zaprzestać zażywania leku i w razie potrzeby skonsultować się z lekarzem.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Uzyskane informacje
niedociśnienie tętnicze, zaburzenia równowagi, ataksja, pobudzenie	- dane literaturowe opisujące występowanie tych działań niepożądanych głównie w efekcie stosowania leku w ilościach większych niż zalecane (patrz punkt 4.9 ChPL).
możliwość nasilenia duszności u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc	Leków przeciwkaszlowych nie zaleca się jeśli przyczyną kaszlu jest zalegająca w oskrzelach wydzielina. Należy wtedy stosować leki wykrztuśne. Kaszel produktywny, zazwyczaj występujący nad ranem to częsty objaw POChP. Kaszel ten przebiega z odkrztuszaniem plwociny, co przynosi ulgę i

Ryzyko	Uzyskane informacje
	zmniejsza duszność. Stosowanie leków przeciwkaszlowych blokuje proces odkrztuszania zalegającej wydzieliny, co może wzmacniać duszność.
stosowanie leku u pacjentów z astmą oskrzelową, u których suchy kaszel jest często jedynym objawem choroby	U niektórych pacjentów kaszel to jedyny objaw astmy oskrzelowej, stosowanie leków przeciwkaszlowych może zatem prowadzić do maskowania objawów choroby, bądź nasilenia skurczu oskrzeli i wystąpienia zakażeń dróg oddechowych. Kaszlu spowodowanego astmą nie leczy się lekami przeciwkaszlowymi, należy zastosować leki przeciwastmatyczne po uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
- brak pełnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania leku w ciąży i w trakcie karmienia piersią	<ul style="list-style-type: none"> - należy unikać stosowania produktu Infectussic w pierwszym trymestrze ciąży - w pozostałych miesiącach ciąży produkt Infectussic może być stosowany tylko w przypadku bezwzględnej konieczności - nie wiadomo, czy substancja czynna i (lub) jej metabolity przenikają do mleka matki - ze względów bezpieczeństwa i zgodnie z ogólną zasadą podawanie butamiratu podczas karmienia piersią powinno być uważnie rozważone - 1 ml syropu zawiera do 2,32 mg etanolu 96% (v/v).
- brak pełnych danych na temat wpływu zaburzeń czynności wątroby lub nerek na parametry farmakokinetyczne	- należy zachować szczególną ostrożność w przypadku stosowania butamiratu u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek

Ryzyko	Dostępne informacje
butamiratu	

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

Do rutynowych praktyk stanowiących standardowy tryb postępowania związany z prowadzeniem ciągłego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii każdego produktu leczniczego należy przede wszystkim nadzór nad właściwym funkcjonowaniem wdrożonego systemu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych.

Poszczególne działania w ramach systemu, w odniesieniu do zapewnienia bezpieczeństwa pojedynczego leku obejmują:

- a) właściwe postępowanie z każdym pojedynczym zgłoszeniem działania niepożądanego
- b) opracowywanie rocznych podsumowań o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego na podstawie wszystkich zgłoszeń działań niepożądanych
- c) właściwe opracowywanie raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego
- d) systematyczny przegląd, gromadzenie oraz uaktualnianie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania substancji czynnych obecnych w produkcie leczniczym ukazujących się w uznanym piśmiennictwie medycznym i farmaceutycznym, bądź pochodzących od właściwych organów i EMA
- e) przygotowywanie propozycji pilnych zmian w podstawowej informacji o leku w oparciu o wszelkie informacje wpływające na zmianę dotychczas znanego stosunku korzyść/ryzyko stosowania danego produktu leczniczego
- f) właściwe opracowywanie i rozpowszechnianie komunikatów (alertów) dotyczących pilnych zmian w informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego środowisku medycznym

- g) prowadzenie stałej współpracy z ekspertami z dziedziny medycyny i farmacji Regionalnymi Ośrodkami Monitorowania NDPL oraz właściwymi organami w każdym państwie
- h) podejmowanie natychmiastowego działania w sytuacji kryzysowej w odniesieniu do potencjalnego, pośredniego lub bezpośredniego zagrożenia bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego
- i) właściwy nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego poddanego wszelkim badaniom klinicznym.

Dodatkowymi działaniami zapewniającymi bezpieczeństwo stosowania omawianego produktu leczniczego u ludzi są:

- zwiększenie częstotliwości ukierunkowanego przeglądu literatury fachowej
- okresowe podjęcie ścisłej, ukierunkowanej współpracy w zakresie bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego z jednostkami naukowymi oraz specjalistami z dziedziny medycyny i farmacji.
- informowanie o możliwości zgłaszania niepożądanych działań produktów leczniczych również przez pacjentów lub ich prawnych opiekunów (zgodnie z Ustawą o zmianie ustawy Prawo Farmaceutyczne z dnia 27.09.2013)

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.1	19.05.2014	Istotne zidentyfikowane ryzyko pkt. Uzyskane informacje	Sprecyzowano ten punkt Planu Zarządzania Ryzykiem
1.1	19.05.2014	Istotne potencjalne ryzyko pkt. Uzyskane informacje	Sprecyzowano ten punkt Planu Zarządzania

			Ryzykiem
1,1	19,05,2014	Istotne zidentyfikowane ryzyko	Uzupełniono informacje
1.1	19.05.2014	Brakujące informacje	Uzupełniono informacje
1.1	19.05.2014	Narzędzia minimalizacji ryzyka	Dodano odniesienia do Charakterystyki Produktu Leczniczego