

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem**VI.1 Elementy do tabel podsumowujących EPAR (Publiczny Europejski Raport Oceniający)****VI.1.1 Tabela podsumowująca bezpieczeństwo**

Podsumowanie bezpieczeństwa	
Zidentyfikowane zagrożenia	Wszystkie powyższe, ważne zagrożenia zostały opisane w ChPL oraz ulotce.
Potencjalne zagrożenia	Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych zagrożeń
Brakujące dane	Nie zidentyfikowano żadnych brakujących danych

VI.1.2 Tabela dotycząca prowadzonych oraz planowanych badań/czynności uwzględnionych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem.

Aktualnie nie są prowadzone żadne badania związane z bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego Nacelis, podmiot odpowiedzialny nie planuje również prowadzenia takich badań.

VI.1.3 Podsumowanie planu rozwoju porejestracyjnych badań skuteczności.

Nie dotyczy. Podmiot odpowiedzialny nie planuje prowadzenia badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie od obrotu.

VI.1.4 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy.

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Naecis 600 przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby.

Nacecis stosuje się jako lek rozrzedzający wydzielinę dróg oddechowych i ułatwiający jej odkrztuszenie u pacjentów z zapaleniem oskrzeli związanym z przeziębieniem. Przeziębienie i zapalenie oskrzeli to choroby należące do ostrych chorób układu oddechowego. Ocenia się, że dwie trzecie do trzech czwartych przypadków ostrych chorób układu oddechowego jest wywołana przez wirusy. Przyczyną ostrych chorób dróg oddechowych jest ponad 200 antygenowo odmiennych wirusów należących do 10 różnych rodzajów. Znaczna liczba zakażeń wirusowych obejmuje górne drogi oddechowe. Rynowirusy stanowią główną przyczynę przeziębienia. Zakażenia rynowirusowe występują przez cały rok, przy czym w klimacie umiarkowanym obserwuje się sezonowy wzrost liczby przypadków wczesną jesienią i na wiosnę. Zakażenia rynowirusowe szerzą się przez bezpośredni kontakt z zakażonymi wydzielinami, przede wszystkim drogą kropelkową. Zakażenia te występują na całym świecie. Przed osiągnięciem wieku dorosłego prawie każdy człowiek wytwarza przeciwciała neutralizujące przeciwko wielu serotypom wirusów, chociaż prewalencja przeciwciał przeciw danemu serotypowi wykazuje dużą zmienność. W populacji ludzkiej serotypy te są obecne równocześnie i na ogół nie stwierdza się częstszego występowania jednego z nich w porównaniu z pozostałymi. Wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych to najczęściej występujące u ludzi choroby. Na przeziębienie większość populacji dorosłej zapada kilka razy w roku. Ponieważ przeziębienie powodują bardzo różne wirusy, często zdarza się, że w tym samym roku zakażenia występują wielokrotnie.

Zakażenia układu oddechowego są najczęstszą przyczyną porad ambulatoryjnych, stanowią około 50-60% wszystkich zakażeń pozaszpitalnych. Zakażenia wirusowe uszkadzając strukturę nabłonka dróg oddechowych torują drogę patogenom bakteryjnym, a także powodują wytworzenie stanu zapalnego, zwiększonej przepuszczalności śródbłonka naczyń, a w niektórych przypadkach – nadreaktywności mięśni gładkich oskrzeli. Wirusy są odpowiedzialne za większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa, gardła, krtani, tchawicy i oskrzeli, a w ostatnim czasie potwierdzono ich istotny udział w ostrym zapaleniu ucha środkowego i zatok. Infekcje te są szczególnie częste u małych dzieci i uważa się, że 6 - 8-krotnie powtarzające się incydenty łagodnych zakażeń w ciągu roku mieszczą się w granicach normy. Nawroty występują głównie w okresie jesienno-zimowym, zdecydowanie częściej u dzieci korzystających z opieki w żłobkach i przedszkolach. Pomiędzy 9 a 15 rokiem życia na zapalenie oskrzeli zapada od 1/5 do 1/3 ogółu dzieci. Sezonem sprzyjającym zakażeniu jest późna jesień i zima.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści płynących z leczenia

Aktualne standardy leczenia: Produkt Nacecis zawiera substancję czynną acetylocysteinę.

Acetylocysteina rozrzedza wydzielinę dróg oddechowych i ułatwia odkrztuszanie.

Do stosowania w ostrych i przewlekłych chorobach dróg oddechowych przebiegających z utrudnionym odkrztuszaniem gęstej wydzieliny, szczególnie w zapaleniu oskrzeli lub oskrzelików związanym z przeziębieniem.

Badania skuteczności:

Przegląd badań skuteczności acetylocysteiny został przedstawiony w module 5 dokumentacji rejestracyjnej.

Poniżej przedstawiono badania z grupą kontrolną otrzymująca placebo lub grupami kontrolnymi z porównawczym produktem leczniczym lub z innymi dawkami. Zastosowanie acetylocysteiny w terapii zapalenia oskrzeli badali Aylward [1], Boman [2], grupa badawcza Brytyjskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ang. British Thoracic Society) [3], Grassi [4], Hansen [5], Jackson [6], Parr [7] i Rasmussen [8]. W wymienionych wyżej badaniach uczestniczyło od 21 do 744 badanych randomizowanych do grup otrzymujących acetylocysteinę lub placebo. Lekiem badanym była acetylocysteina w średniej dawce 600 mg na dobę. Badania te zawierały dane odnośnie skuteczności zapobiegania zaostrzeniom przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz parametrów poprawy klinicznej opisanych jak 'Relative benefit' i "Number-needed-to-treat"

Podobnie jak skuteczności, w/w badania randomizowane pozwoliły na ocenę bezpieczeństwa stosowania acetylocysteiny. Wśród zarejestrowanych działań niepożądanych zgłoszonych przez ok. 10,2% badanych otrzymujących acetylocysteinę stwierdzano głównie objawy dyspepsji i biegunki. Podobną liczbę objawów niepożądanych (10,9%) zgłaszali badani otrzymujący w trakcie w/w badań placebo, co wskazywało na wysokie bezpieczeństwo stosowania acetylocysteiny.

Decramer i wsp. w badaniu o akronimie BRONCUS oceniał działanie i bezpieczeństwo acetylocysteiny u chorych na POChP [9]. Nie stwierdzili oni istotnego statystycznie wpływu stosowania acetylocysteiny na obniżanie się parametrów czynnościowych układu oddechowego i częstości zaostrzeń w tej grupie chorych. Do przeciwnych wniosków doszedł Pela i wsp., którzy oceniali 169 badanych w randomizowanym badaniu z użyciem doustnej formy acetylocysteiny

podawanej w jednorazowej dawce dziennej 600 mg. Wykazali oni zmniejszenie częstości zaostrzeń POChP w trakcie stosowania leku [10].

Black badał skuteczność dodania acetylocysteiny do leczenia rozszerzającego oskrzela i kortykosteroidów, nie wykazując skuteczności takiego leczenia [11].

Gerris i wsp. oceniał ryzyko ponownej hospitalizacji u chorych na POChP leczonych acetylocysteiną, obserwując 30% redukcję takiego ryzyka [12]. Dueholm badał N-acetylocysteinę w leczeniu chorych z przewlekłym zapaleniu oskrzeli, stosowaną w formie wziewnej. Stwierdził w jego wyniku redukcję ilość zaostrzeń choroby w grupie leczonej acetylocysteiną [13]. Podobne badanie przeprowadził Kory i wsp. [14]

Stav badał wpływ acetylocysteiny na mechanikę oddychania u chorych z POChP, stwierdzając redukcję „pułapki powietrznej” u chorych z leczonych acetylocysteiną [15]. Zuin oceniał wpływ acetylocysteiny na zaostrzenia i markery zapalenia u chorych na POChP, obserwując pozytywne wyniki [16].

Podsumowanie wyników badań skuteczności

Acetylocysteina okazała się lekiem bardzo bezpiecznym. Badane i zalecane dawki leku bardzo różnią się w zależności od wskazań terapeutycznych. Zdecydowanie najwyższe dawki leku stosowano w zatruciu paracetamolem i toksycznym uszkodzeniem wątroby.

Dane porejestracyjne dotyczące skuteczności

Nie dotyczy

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji o zagrożeniach

Istotne zidentyfikowane zagrożenia.

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
<ul style="list-style-type: none"> Stan astmatyczny. 	Stan astmatyczny - Pacjenci z astmą oskrzelową muszą być poddani ścisłej kontroli	Wszystkie istotne zidentyfikowane zagrożenia zostały opisane w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta.

	<p>podczas leczenia acetylocysteiną ze względu na możliwość wystąpienia skurczu oskrzeli. U osób w podeszłym wieku lub z niewydolnością oddechową należy zachować szczególną ostrożność ze względu na zmniejszoną zdolność do odkrztuszania wydzieliny.</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Fenyloketonuria. 	<p>Fenyloketonuria - Produkt zawiera aspartam będący źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.</p>	<p>Wszystkie istotne zidentyfikowane zagrożenia zostały opisane w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta. Ostrzeżenie dla pacjenta o zawartości aspartamu znajduje się także na opakowaniu produktu.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci w wieku poniżej 2 lat 	<p>Dzieci w wieku poniżej 2 lat - gdyż substancja czynna: acetylocysteina może wywołać niedrożność dróg oddechowych u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Ze względu na ilość substancji czynnej produktu Nacecis nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>	<p>Wszystkie istotne zidentyfikowane zagrożenia zostały opisane w ChPL oraz w ulotce dla pacjenta.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia.

Zagrożenie	Co wiadomo
Nie zidentyfikowano istotnych potencjalnych zagrożeń.	

Istotne brakujące informacje

Zagrożenia	Co wiadomo
Brak niezidentyfikowanych zagrożeń	

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

Z uwagi na znane zidentyfikowane zagrożenia oraz brak zidentyfikowanych obecnie potencjalnych zagrożeń, rutynowe środki minimalizacji ryzyka dla produktu leczniczego Nacecis są wystarczające dla skutecznego monitorowania działań niepożądanych. W przypadku, gdy okaże się to konieczne Natur Produkt Pharma Sp. z o.o. zmieni plan zarządzania ryzykiem w odniesieniu do produktu..

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**Lista planowanych badań w okresie porejestacyjnym.**

Podmiot odpowiedzialny nie planuje przeprowadzenia badań porejestacyjnych dla produktu leczniczego Nacecis.

Badania stanowiące warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Nie dotyczy, na tym etapie opracowywania planu zarządzania ryzykiem.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy, jest to pierwsza wersja planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Naccis.