

STRESZCZENIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM PRODUKTU LECZNICZEGO

**Hedussin,
33mg/4ml, syrop**

Substancja aktywna: *Hederae helici folii extractum siccum*

Wersja: 1.1

Podmiot odpowiedzialny:
Phytopharm Kłęka S.A.

Zatwierdził: Janina Roguszcak Stanowisko: Koordynator ds. Rejestracji	Zatwierdził: Karina Schönknecht Stanowisko: QPPV
13.07.2015  (data i podpis)	13.07.2015  (data i podpis)
Obszar obowiązywania: Dział Rejestracji, Dział Informacji Naukowej	
UWAGA: Dokument jest własnością Phytopharm Kłęka S.A. Rozpowszechnianie dokumentu bez zgody Prezesa Zarządu zabronione.	

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	
Ważne zidentyfikowane zagrożenia	- Ryzyko związane z zatorami w obrębie układu oddechowego i wzmożenia zapalenia oskrzeli u dzieci do lat 2; - Reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka skórna, rumień, duszność); - Reakcje ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty i biegunka) po podaniu doustnym; - Ryzyko wynikające z przedawkowania (ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i pobudzenia); - Ryzyko związane ze stosowaniem pozarejestacyjnym; - Interakcje z lekami psychoaktywnymi (kodeina, dekstrometorfan);
Ważne potencjalne zagrożenia	- nie znaleziono
Brakujące dane	- Możliwe interakcje z powodu wpływu na enzymy P450; - Bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży i laktacji nie zostało ustalone; - Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego na płodność; - Brak danych na temat badań genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozrodczość dla preparatów z bluszczu.

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

Nie dotyczy – brak planów dotyczących po-rejestacyjnych badań skuteczności.

VI.1.3 Podsumowanie planu rozwoju porejestacyjnych badań skuteczności.

Nie dotyczy

VI.1.4 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Zagrożenie	Rutynowe czynności minimalizacji ryzyka	Dodatkowe czynności minimalizacji ryzyka
Ryzyko związane z zatorami w obrębie układu oddechowego i wzmożenia zapalenia oskrzeli u dzieci do lat 2	1. Raporty dot. bezpieczeństwa powinny być oceniane krytycznie w tym kontekście. - Regularne monitorowanie literatury światowej i lokalnej; - Zbieranie spontanicznych zgłoszeń dot. bezpieczeństwa; - Zbieranie powiadomień dotyczących informacji w zakresie bezpieczeństwa; - Wykrywanie i analiza zgłoszeń. 2. Odpowiednie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek, farmaceutów i konsumentów (w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Ulotce dla Pacjenta) opisujące prawidłowe dawkowanie, przeciwwskazania, ostrzeżenia i	Nie dotyczy

	szczególne sytuacje, gdy potrzebna jest konsultacja z lekarzem.	
Reakcje alergiczne	1. Raporty dot. bezpieczeństwa powinny być oceniane krytycznie w tym kontekście - Regularne monitorowanie literatury światowej i lokalnej; - Zbieranie spontanicznych zgłoszeń dot. bezpieczeństwa; - Zbieranie powiadomień dotyczących informacji w zakresie bezpieczeństwa; - Wykrywanie i analiza zgłoszeń. 2. Odpowiednie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek, farmaceutów i konsumentów (w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Ulotce dla Pacjenta) opisujące przeciwwskazania i ostrzeżenia.	Nie dotyczy
Reakcje ze strony przewodu pokarmowego		
Ryzyko wynikające z przedawkowania	1. Raporty dot. bezpieczeństwa powinny być oceniane krytycznie w tym kontekście - Regularne monitorowanie literatury światowej i lokalnej; - Zbieranie spontanicznych zgłoszeń dot. bezpieczeństwa; - Zbieranie powiadomień dotyczących informacji w zakresie bezpieczeństwa; - Wykrywanie i analiza zgłoszeń. 2. Odpowiednie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek, farmaceutów i konsumentów (w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Ulotce dla Pacjenta) opisujące prawidłowe dawkowanie, objawy przedawkowania oraz postępowanie w przypadku przedawkowania.	Nie dotyczy
Stosowanie pozarejestrowane, błąd w leczeniu (np. ryzyko pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego u dzieci poniżej 2 r.ż.)	1. Raporty dot. bezpieczeństwa powinny być oceniane krytycznie w tym kontekście - Regularne monitorowanie literatury światowej i lokalnej; - Zbieranie spontanicznych zgłoszeń dot. bezpieczeństwa; - Zbieranie powiadomień dotyczących informacji w zakresie bezpieczeństwa; - Wykrywanie i analiza zgłoszeń. 2. Odpowiednie ostrzeżenia dla lekarzy przepisujących lek, farmaceutów i konsumentów (w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Ulotce dla Pacjenta) opisujące prawidłowe dawkowanie, przeciwwskazania, ostrzeżenia i możliwe interakcje.	Nie dotyczy
Interakcje z narkotycznymi lekami przeciwkaszlowymi		
Możliwe interakcje ze względu na wpływ na enzymy P450		
Bezpieczeństwo w trakcie ciąży i karmienia nie zostało ustalone		
Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność		
Nieustalona genotoksyczność, rakotwórczość i toksyczny wpływ na rozrodczość		

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Hedussin syrop przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Kaszel jest powszechnym objawem atakującym dużą część populacji. Niewiele jest badań ukierunkowanych na epidemiologię kaszlu, a jeszcze mniej badań dotyczących porównywania różnych rodzajów kaszlu. W badaniach częściej porównuje się kaszel z innymi objawami, takimi jak przewlekłe zapalenie oskrzeli lub w związku z występowaniem rzężenia w układzie oddechowym.²

Przewlekły kaszel definiowany jest jako trwający dłużej niż osiem tygodni, występuje powszechnie u około 10% społeczeństwa. Wyższą częstością występowania kaszlu charakteryzują się palacze niż niepalący. U kobiet kaszel występuje częściej, ponadto charakteryzują się one większą wrażliwością w odniesieniu do występowania odruchu kaszlowego niż mężczyźni. Astma i związane z nią objawy, takie jak: ciekący katar oraz refluks żołądkowo-przełykowy były uważane za przyczynę przewlekłego kaszlu w większości przypadków.³

Występowanie kaszlu może być związane z wykonywanym zawodem, w związku z czym dokładny wywiad w tym zakresie jest bardzo ważny w ocenie przyczynowości występowania kaszlu. Czynniki ryzyka obejmują występowanie atopii i palenie tytoniu. Przewlekły kaszel jest zgłaszany przez 10-20% osób dorosłych.⁴ Kaszel jest najczęstszym objawem występującym u dzieci.⁵

Większość konsultacji dotyczących ostrego kaszlu odbywa się ze względu na wirusowe infekcje dróg oddechowych. W Wielkiej Brytanii statystyki zachorowalności pochodzące z ośrodków internistycznych sugerują średnio dwie konsultacje rocznie dla każdej dorosłej osoby i sześć konsultacji dla każdego dziecka poniżej 4-go roku życia. Ponad połowa nowych konsultacji jest z powodu kaszlu, niedoszacowane jest rzeczywiste znaczenie społeczno-gospodarcze tego objawu. W Wielkiej Brytanii cztery ośrodki internistyczne przeprowadziły pocztowe i telefoniczne ankiety u ponad 11 000 pacjentów. Kaszel występujący codziennie lub przez ponad połowę dni w roku odnotowano u 14% mężczyzn i 10% kobiet.⁶

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Aktualne standardy leczenia

Podsumowanie wskazań: "produkt leczniczy stosowany w przypadku kaszlu produktywnego". Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 4-7 dni, pacjent powinien skonsultować się z lekarzem.

Badania skuteczności

- Meyer-Wegener et al. (1993): U pacjentów zaobserwowano poprawę parametrów spirometrycznych i osłuchowych. Wyniki wykazały tendencję w kierunku większego spadku częstotliwości występowania kaszlu, odkrztuszania plwociny i duszności w grupie pacjentów stosujących ekstrakt z liści bluszczu.

- Maidannik et al. (2003): Podsumowanie autorów: po 7 dniach leczenia produktem leczniczym Prospan® (lek zawierający tą samą substancję - suchy wyciąg z liści bluszczu) parametry prędkości wymiany gazowej zewnętrznej uległy normalizacji prawie u wszystkich

dzieci cierpiących na choroby obturacyjne. Badania wykazały pozytywny wpływ na objawy takie jak kaszel w przebiegu ostrych chorób zapalnych. Szybki spadek trzeszczenia zaobserwowano tylko w grupie dzieci leczonych produktem leczniczym Prospan®.

- W badaniach przedklinicznych wykazano, że preparaty zawierające bluszcz wykazują efektywne działanie przeciwskurczowe (porównanie do papaweryny). W kontrolowanym badaniu klinicznym Gulyas (1997), Mansfeld et al. (1997, 1998) i Gulyas (1999) przeanalizowali wpływ na parametry spirometryczne i pletyzmograficzne w praktyce klinicznej. Badania te prowadzono wyłącznie z udziałem małych prób pacjentów w krótkim czasie i żadne objawy kliniczne nie były poddane badaniu. Zebrane dane dostarczają przydatnych informacji w dziedzinie farmakologii klinicznej. Podsumowując, wyniki wskazują na poprawę funkcji płuc i korzyści ze stosowania preparatów sekretolitycznych.

- Stöcklin (1959): zaobserwowano, że ekstrakt z bluszczu był najbardziej skuteczny w zmniejszeniu intensywności silnego kaszlu.¹

Podsumowanie wyników badań skuteczności

Opublikowane badania dotyczące zastosowania produktów zawierających Hedera helix L., folium potwierdzają ich skuteczność we wskazaniach określonych w ulotce dla pacjenta oraz ChPL.

Dane porejestracyjne dotyczące skuteczności

Opublikowane badania dotyczące zastosowania produktów zawierających Hedera helix L., folium potwierdzają ich skuteczność we wskazaniach określonych w ulotce dla pacjenta oraz ChPL.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie zidentyfikowano niewiadomych dotyczących korzyści z leczenia za pomocą Hedussin.

VI.2.4 Podsumowanie informacji o dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane zagrożenia.

Ryzyko	Co wiadomo?	Możliwości prewencji
Ryzyko związane z zwężeniem dróg oddechowych i wzmożenia zapalenia oskrzeli u dzieci do lat 2	Francuskie i Włoskie właściwe władze wskazały na problem potencjalnego ryzyka zwężenia dróg oddechowych i wzmożenia zapalenia oskrzeli u niemowląt. ¹	Można zapobiec przez przeciwwskazanie dla dzieci poniżej 2 r.ż.” Zgodnie z treścią druków informacyjnych: „Stosowanie u dzieci poniżej 2 roku życia jest przeciwwskazane.” "W przypadku wystąpienia duszności, gorączki lub ropnej płwociny, należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.” “Nie należy stosować leku u dzieci poniżej 2 roku życia ze względu na ryzyko pogorszenia się objawów ze strony układu oddechowego.” „Dzieci w wieku 2-4 lat z utrzymującym się lub nawracającym kaszlem wymagają diagnozy przed rozpoczęciem leczenia.”
Reakcje alergiczne	Substancja czynna i inne rośliny z rodziny Araliaceae (bluszcz) mogą powodować nadwrażliwość i reakcje alergiczne.	Można zapobiec przez dodanie przeciwwskazania. Hedussin jest przeciwwskazany u pacjentów uczulonych na suchy wyciąg z liści bluszczu, inne rośliny z rodziny Araliaceae (bluszcz) lub którykolwiek z pozostałych składników leku.
Reakcje ze strony przewodu pokarmowego	Reakcje ze strony przewodu pokarmowego mogą być spowodowane przez saponiny. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka lub wrzodami żołądka.	Można zapobiec przez dodanie przeciwwskazania. „Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej żołądka lub wrzodami żołądka” zgodnie z treścią druków informacyjnych.
Ryzyko wynikające z przedawkowania	Przedawkowanie może przyczynić się do nudności, wymiotów, biegunki i pobudzenia. Leczenie jest objawowe.	Zgodnie z zaleceniem w ChPL i ulotce dla pacjenta: "Spożycie większej dawki niż zalecana może wywołać nudności, wymioty, biegunkę i pobudzenie. Leczenie jest objawowe.”
Stosowanie pozarejestrowane, błąd w leczeniu (np. ryzyko pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego u dzieci poniżej 2 r.ż.)	Produkt leczniczy może być wykorzystywany celowo lub błędnie: – u dzieci poniżej 2 r.ż. może prowadzić do pogorszenia objawów ze strony układu oddechowego – w wyższej dawce	Przejrzyste dawkowanie i przeciwwskazania w ChPL i ulotce powinny umożliwić prewencję.
Interakcje z lekami przeciwkaszlowymi o właściwościach psychoaktywnych	Przypadki Polizzi i in. (2001) i jeden przypadek BfArM nawiązują do zdarzeń neurotoksycznych po lekach psychoaktywnych podanych równocześnie z preparatami bluszczu.	Jako ostrzeżenia i środki ostrożności w treści ChPL i ulotce dostępne są: „Nie należy przyjmować leku Hedussin wraz z środkami przeciwkaszlowymi, takimi jak kodeina lub dekstrometorfan bez konsultacji z lekarzem.”

Istotne potencjalne zagrożenia.

Ryzyko	Co wiadomo? (włączając przyczynę, dlaczego jest to uznane za potencjalne ryzyko)
Nie znaleziono	Nie znaleziono

Brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo?
Możliwe interakcje wynikające z wpływu na enzymy P450	W dwóch badaniach interakcji in vivo dot. interakcji (Liu et al., 1995) i (Jeong, 1998), α -hederyna podawana podskórnie wpływała na enzymy P450. Wpływ na P450 był zależny od dawki. Od tych badań nie oczekuje się znaczenia klinicznego.
Bezpieczeństwo w trakcie ciąży i karmienia nie zostało ustalone	Bezpieczeństwo stosowania w czasie ciąży i karmienia nie zostało ustalone. Mając na uwadze dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa, stosowanie w czasie ciąży i karmienia nie jest zalecane
Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność	Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność.
Brak danych na temat badań genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozrodczość dla preparatów z bluszczu.	α -hederyna, β -hederyna i δ -hederyna izolowane z liścia bluszczu nie wykazały potencjału mutagennego w teście Amesa wykorzystującego szczep <i>Salmonella typhimurium</i> TA98, z lub bez aktywacji S9. Inne dane o badaniach preparatów z liści bluszczu na temat genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozrodczość nie zostały przeprowadzone. Badania toksyczności z pojedynczą/wielokrotną dawką na genotoksyczność, rakotwórczość, toksyczny wpływ na rozrodczość i rozwój nie istnieją lub nie odpowiadają najnowszym wymaganiom.

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

Nie dotyczy

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

Lista badań planowanych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

Badania stanowiące warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Brak badań stanowiących warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

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

Główne zmiany Planu Zarządzania Ryzykiem

Wersja	Data	Ryzyko	Komentarz
1.0	W trakcie rejestracji	Ważne zidentyfikowane zagrożenia. Ważne potencjalne zagrożenia. Brakujące informacje	
1.1	08.01.2015	Dodanie środków minimalizacji ryzyka związanego z zatorami w obrębie układu oddechowego i wzmożeniem zapalenia oskrzeli u dzieci do lat 2 Opis wszystkich typów ryzyka wykonano zgodnie z wymaganiami	Podjęto standardowe środki minimalizacji ryzyka. Zmiana nazwy produktu. Uzupełnienie tabel, oddzielenie różnych typów ryzyka oraz wykorzystanie pojedynczego wiersza tabeli względem problemu bezpieczeństwa.

Literatura

1. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) ‘Assessment report on Hedera helix L., folium’ 31 March 2011.
2. Kauffmanna F. et al.: ‘The epidemiology of cough’ Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 2011;24(3):289-94.
3. Faruqi S. et al. ‘Epidemiology and Pathophysiology of Chronic Cough’ Current Respiratory Medicine Reviews Volume 7, Number 1, February 2011, pp. 5-9(5).
4. Morice A.H. et al. ‘Recommendations for the management of cough in adults’ Thorax. 2006 Sep; 61 Suppl 1:i1-24
5. De Blasio F. et al. ‘An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome’ Cough Journal, 2012 8:1.
6. Morice A.H.: Chapter ‘Epidemiology of cough’ at ‘Cough: Causes, Mechanisms and Therapy’.