

Rezumatul Planului de Management al Riscului pentru Tuss OFF MAX 600 mg pulbere pentru soluție orală în plic (acetilcisteină)

Acesta este un Rezumat Planului de Management al Riscului (PMR) pentru *Tuss OFF MAX 600 mg pulbere pentru soluție orală în plic*. PMR-ul detaliază riscurile importante pentru *Tuss OFF MAX 600 mg pulbere pentru soluție orală în plic*, modul în care aceste riscuri pot fi minimizate și modul în care vor fi obținute mai multe informații despre riscurile și incertitudinile medicamentului (informații lipsă).

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul pentru *Tuss OFF MAX* oferă informații esențiale profesioniștilor din domeniul sănătății, respectiv pacienților, cu privire la modul de utilizare a produsului.

I. Ce este și la ce se folosește acest medicament

Tuss OFF MAX se află în prezent în curs de evaluare pentru a fi autorizat, pentru următoarele indicații (a se vedea PRO pentru indicațiile complete):

- Bronșită acută
- Bronșiectazie
- Bronșită cronică și exacerbarile acesteia
- Fibroză chistică

Acesta conține acetilcisteină ca substanță activă și se administrează pe cale orală.

II. Riscurile asociate medicamentului și activitățile de minimizare sau de caracterizare suplimentară a riscurilor

Riscurile importante asociate cu *Tuss OFF MAX*, împreună cu măsurile de minimizare a acestora și studiile propuse pentru a afla mai multe despre riscurile asociate cu *Tuss OFF MAX*, sunt prezentate mai jos.

Măsurile de minimizare a riscurilor identificate pentru medicamente sunt:

- Informații specifice, cum ar fi avertismente, precauții și sfaturi privind utilizarea corectă, în prospectul și RCP-ul adresate pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății;
- Sfaturi importante privind ambalajul medicamentului;
- Dimensiunea autorizată a ambalajului - cantitatea de medicament dintr-un ambalaj este aleasă astfel încât să se asigure utilizarea corectă a medicamentului;
- Statutul legal al medicamentului - modul în care un medicament este furnizat pacientului (de exemplu, cu sau fără prescripție medicală) poate contribui la minimizarea riscurilor acestuia.

Împreună, aceste măsuri constituie *măsuri de rutină de minimizare a riscurilor*.

În plus față de aceste măsuri, informațiile despre reacțiile adverse sunt colectate în mod continuu și analizate în mod regulat, inclusiv în cadrul evaluării RPAS-ului, astfel încât să se poată lua măsuri imediat, dacă este necesar. Aceste măsuri constituie *activități de farmacovigilență de rutină*.

Dacă informațiile importante care pot afecta utilizarea în siguranță a *Tuss OFF MAX* nu sunt încă disponibile, acestea sunt enumerate mai jos, la secțiunea „informații lipsă”.

II.A Lista riscurilor importante și a riscurilor cu informații absente

Riscurile importante ale *Tuss OFF MAX* sunt acele riscuri care necesită activități speciale de gestionare a riscurilor pentru a fi investigate sau minimizate, astfel încât produsul medicamentos să poată fi administrat în siguranță. Riscurile importante pot fi considerate identificate sau potențiale. Riscurile importante pot fi considerate ca fiind identificate sau potențiale.

Riscurile identificate sunt probleme pentru care există dovezi suficiente privind o legătură cu utilizarea *Tuss OFF MAX*. Riscurile potențiale sunt probleme pentru care există posibilitatea unei asocieri cu utilizarea acestui medicament, pe baza datelor disponibile, însă această asociere nu a fost încă confirmată și necesită evaluare suplimentară.

Informațiile lipsă se referă la date privind siguranța medicamentului care, în prezent, nu sunt disponibile și trebuie colectate (de exemplu, în ceea ce privește utilizarea pe termen lung a medicamentului).

Rezumatul problemelor de siguranță	
Riscuri importante identificate	Utilizarea concomitentă cu antitusive
	Reacții anafilactice și șoc anafilactic
Riscuri importante potențiale	Reacții cutanate severe (sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell)
	Reducerea agregării plachetare sanguine
	Utilizarea la pacienții cu ulcere gastrice și duodenale
	Utilizarea în cazul insuficienței renale și hepatice
	Utilizarea la pacienții cu astm
Informații lipsă	Utilizarea în timpul sarcinii
	Utilizarea în timpul alăptării

II.B. Rezumatul riscurilor importante

Riscuri importante identificate

Utilizarea concomitentă cu antitusive

Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În practica clinică, utilizarea concomitentă a mucoliticelor precum NAC și a antitusivelor precum dextrometorfanul sau codeina nu este recomandată în mod obișnuit în regimurile de tratament standard, în principal din cauza preocupării legate de eliminarea inefficientă a mucusului. Incidența exactă a evenimentelor adverse în aceste scenarii este dificil de cuantificat, dar se subliniază riscurile de infecție și expectorație inadecvată. Dacă mucusul bronșic devine prea gros, poate apărea o separare în interiorul acestuia, astfel încât partea interioară, faza sol, este eliminată prin mișcările ciliare, în timp ce partea exterioară, faza gel, la care aderă bacteriile, rămâne staționară. În acest fel, bacteriile găsesc condiții favorabile pentru colonizare și proliferare în tractul respirator. S-a demonstrat că pacienții cu bronșită cronică fără simptome clinice de exacerbare prezintă frecvent colonizare bacteriană a secrețiilor bronșice, iar unele specii, precum <i>Haemophilus influenzae</i>, pot fi găsite și în diferite țesuturi pulmonare la acești pacienți, spre deosebire de căile respiratorii inferioare sterile la adulții sănătoși. Prin utilizarea unor tehnici de prelevare mai sensibile și mai specifice, cum ar fi peria de prelevare protejată, s-a raportat că 25-50% dintre pacienții cu BPOC sunt purtători de microorganisme potențial patogene în căile respiratorii inferioare în stare stabilă și că o astfel de colonizare face deja pacientul mai susceptibil la un ciclu de leziuni ale celulelor epiteliale, afectarea clearance-ului mucociliar, hipersecreție de mucus, creșterea permeabilității vasculare submucoase și infiltrare celulară inflamatorie, care sunt asociate cu o frecvență crescută a exacerbărilor la pacienții cu BPOC moderată până la severă.
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice (de exemplu, BPOC, astm) pot fi expuși unui risc mai mare atunci când utilizează concomitent acetilcisteină și antitusive. Acești pacienți sunt adesea încurajați să elimine în mod activ mucusul din căile respiratorii, iar suprimarea tusei ar putea îngreuna expectorația. Pacienții vârstnici sau cei cu sistem imunitar slăbit pot fi, de asemenea, expuși unui risc mai mare de complicații, deoarece incapacitatea de a elimina eficient mucusul poate duce la infecții respiratorii grave.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunea 4.5 și PIL secțiunea 2 Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Reacții anafilactice și șoc anafilactic	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Reacțiile anafilactoide au fost înregistrate în mod variabil la până la 23% dintre pacienți în studiile retrospective și la 48% în studiile prospective. Greața, vărsăturile și reacțiile anafilactoide cutanate sunt cele mai frecvente evenimente adverse asociate cu acetilcisteina administrate intravenoasă. Incidența simptomelor anafilactoide sistemice mai severe este, din fericire, mai mică, cu excepția datelor raportate de Mant et al. și Dawson et al. Cu toate acestea, aceste studii au raportat doar cazuri confirmate de reacții adverse la acetilcisteină, ceea ce poate explica proporția mai mare observată. Deși acetilcisteina administrată oral a fost rareori asociată cu angioedem, aceasta este mai frecvent asociată cu reacții adverse mai ușoare, precum greață și vărsături. Kao et al. au investigat rata evenimentelor adverse asociate cu acetilcisteina administrată intravenos și cea administrată oral și au raportat un deces în timpul studiului lor. Autorii au indicat că nu era clar în ce măsură acetilcisteina a fost implicată, dar, întrucât nu a existat o explicație alternativă, pacientul a fost inclus în studiu.
Factori de risc și grupuri de risc	Având în vedere rolul probabil al histaminei, nu este surprinzător faptul că atopia, și în special astmul, a fost asociată cu un risc crescut de reacții anafilactice la acetilcisteină. Pakravan et al. au demonstrat că sexul feminin și antecedentele familiale de reacții adverse la medicamente au fost asociate cu o rată mai mare de reacții anafilactice.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.3, 4.8. PIL secțiunile 2 și 4. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Riscuri importante potențiale

Reacții cutanate severe (sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell)	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Într-un studiu de tip caz/non-caz realizat utilizând Sistemul de Raportare a Evenimentelor Adverse al Administrației pentru Alimente și Medicamente din Statele Unite (FDA Adverse Event Reporting System – FAERS), acetilcisteina s-a situat în top 3 cele

	mai puternice semnale ale raportului de șanse de raportare (ROR) pentru sindromul Stevens–Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) (ROR: 64,38 și, respectiv, 93,12). Deși acest rezultat pare a fi unul nou, întrucât nu există rapoarte în literatura de specialitate care să asocieze acetilcisteina cu SJS/TEN, autorii au identificat faptul că acetilcisteina a fost utilizată frecvent în tratamentul SJS/TEN. Acest lucru sugerează că utilizarea sa în managementul SJS/TEN ar putea conduce la rezultate ROR fals crescute. La o analiză suplimentară, cazurile cu expunere la acetilcisteină nu aveau SJS sau TEN menționate la rubrica „Motivul utilizării” („Reason for Use”) în rapoartele individuale FAERS. Astfel, deși acetilcisteina poate reprezenta o medicație confuzantă, administrată pentru tratamentul SJS/TEN, acest aspect nu poate fi exclus cu certitudine pe baza datelor disponibile.
Factori de risc și grupuri de risc	Riscul de reacții cutanate adverse severe (SCAR) asociat diferitelor medicamente, inclusiv acetilcisteinei, depinde de numeroși factori, atât genetici, cât și non-genetici. Factorii gazdei care cresc riscul de SCAR includ prezența unei malignități subiacente sau a lupusului eritematos sistemic, precum și infecții preexistente, cum ar fi tuberculoza și infecția cu HIV. Persoanele infectate cu HIV prezintă un risc de 1000 de ori mai mare de a dezvolta SCAR comparativ cu populația generală. Infecțiile subiacente nu doar cresc riscul de SCAR, ci pot conduce și la un fenotip clinic mai sever al bolii, inclusiv la o probabilitate crescută de apariție a complicațiilor oftalmologice.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.4, 4.8. PIL secțiunile 2 și 4. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Reducerea agregării plachetare sanguine	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Treweeke și colab. au conceput un studiu de tip crossover, controlat cu placebo, pentru a evalua efectul administrării orale de NAC asupra creșterii nivelurilor intraplateletare ale antioxidantului glutation (GSH) și asupra reducerii conjugării plachetă–monocit la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (T2D). Au fost selectați 14 pacienți, cu vârste cuprinse între 43 și 79 de ani și hemoglobină glicozilată (HbA1c) = $6,9 \pm 0,9\%$. Autorii au demonstrat că NAC

	reduce conjugarea plachetă–monocit (de la $53,1 \pm 4,5\%$ la $42,5 \pm 3,9\%$) la 2 ore după administrare. Aceștia au concluzionat că terapia orală cu NAC are potențialul de a reduce riscul cardiovascular la pacienții cu T2D la care nivelul intraplateletar de GSH este epuizat. Având în vedere rolul evident al stresului oxidativ atât în etiologia T2D, cât și în complicațiile cardiovasculare asociate acestuia, o intervenție antioxidantă ar putea viza în mod specific procesul aterotrombotic. Gibson și colab. au studiat potențialul terapeutic al NAC ca agent antiagregant plachetar la pacienții cu T2D. Probe de sânge provenite de la 13 pacienți au fost tratate cu concentrații terapeutic relevante de NAC ($10\text{--}100\ \mu\text{M}$) timp de 2 ore, la 37°C. Au fost evaluate agregarea plachetară indusă de trombină și ADP (prin agregometrie în sânge integral), concentrația intraplateletară de GSH (reduc și oxidat), statusul antioxidant, generarea de specii reactive de oxigen (ROS) și oxidul nitric plasmatic (NOx) (marker surogat al oxidului nitric derivat din trombocite; NO). Rezultatele au arătat că NAC a crescut nivelul intraplateletar de GSH, a redus generarea de ROS și a amplificat efectele antioxidante ale trombocitelor. De asemenea, NAC a prevenit agregarea plachetară indusă de trombină și ADP și a crescut nivelurile plasmatice de NO. Autorii au concluzionat că NAC, prin stimularea sintezei de GSH, poate îmbunătăți statusul antioxidant al trombocitelor și, implicit, poate reduce predispoziția trombotică. Totodată, au raportat că NAC ar putea fi utilizată ca terapie alternativă la aspirină la pacienții cu T2D.
Factori de risc și grupuri de risc	O valoare scăzută a timpului de protrombină (PT) după perfuzia în bolus de acetilcisteină a fost, într-un studiu, asociată cu o creștere a pierderii sanguine intraoperatorii. Scăderea cu 33% a valorii PT indusă de NAC poate fi într-adevăr semnificativă din punct de vedere clinic la pacienții cu niveluri preoperatorii scăzute ale factorilor de coagulare sau în timpul intervențiilor chirurgicale în cazul apariției unei pierderi masive de sânge. Astfel de pacienți sunt, de exemplu, cei cu insuficiență hepatică aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, precum și cei programați pentru chirurgie cardiacă. Un alt studiu a constatat o creștere a pierderii sanguine postoperatorii la pacienții care au primit NAC ca aditiv la cardioplegia cristaloidă.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.8. PIL secțiunile 4. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor:

	Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.
--	---

Utilizarea la pacienții cu ulcere gastrice și duodenale	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Într-un studiu de caz, s-a raportat că un bărbat chinez în vârstă de 81 de ani a prezentat dureri toracice severe cauzate de esofagită indusă de N-acetilcisteină. Pacientul avea antecedente de boală pulmonară interstițială și a fost internat în spital pentru aritmie intermitentă. Acesta a acuzat tuse, expectorație și dispnee. Pentru ameliorarea simptomelor respiratorii au fost prescrise injecții cu cefminox și comprimate de N-acetilcisteină. La 4 ore după înghițirea comprimatului de N-acetilcisteină, în timp ce se afla în poziție de decubit, pacientul a dezvoltat dureri toracice severe și odinofagie. Endoscopia digestivă superioară a evidențiat patru zone distincte de ulceratii, cu dimensiuni de aproximativ 1 cm, localizate la nivelul esofagului mijlociu. Distanța dintre leziuni și incisivi a fost de aproximativ 24 cm. Administrarea orală a N-acetilcisteinei a fost continuată, sub formă de pulbere, cu o cantitate mai mare de apă și în poziție verticală. De asemenea, pacientului i-au fost administrate pantoprazol și hidrotalcit. Simptomele s-au remis, iar endoscopia de control efectuată după 20 de zile a arătat vindecarea completă a ulceratiilor.
Factori de risc și grupuri de risc	Există anumiți factori care influențează riscul de sângerare asociat terapiei cu acetilcisteină și care amplifică magnitudinea acestor efecte asupra riscului. De exemplu, mulți pacienți utilizează concomitent medicamente care, administrate în monoterapie, s-au dovedit a crește riscul de hemoragii gastrointestinale, inclusiv anticoagulante, antiagregante plachetare și medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), în timp ce alți pacienți pot avea antecedente de ulcer gastric recidivant, cunoscut ca factor major de creștere a riscului de hemoragie gastrointestinală superioară.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.3, 4.4. PIL secțiunea 2. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Utilizarea în cazul insuficienței renale și hepatice	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	În ciuda importanței bine cunoscute a glutationului (GSH) de origine hepatică pentru funcția renală, doar câteva studii au investigat efectele N-acetilcisteinei (NAC) asupra funcției renale în contextul unei afectări hepatice severe. Într-un studiu necontrolat privind sindromul hepatorenal, s-a administrat NAC intravenos în doză de 150 mg/kg pe parcursul a 2 ore, urmat de 100 mg/kg timp de 5 zile. S-a observat o ameliorare a funcției renale, evidențiată prin creșterea diurezei, a excreției de sodiu și a ratei de filtrare glomerulară. În plus, un studiu clinic randomizat controlat (RCT) a evaluat administrarea NAC intravenoasă în timpul transplantului hepatic ortotopic. O doză de atac de 140 mg/kg a fost administrată la începutul intervenției chirurgicale, urmată de 70 mg/kg la fiecare 4 ore timp de aproximativ 2 zile. Acest regim nu a prevenit în general deteriorarea funcției renale. Totuși, riscul de leziune renală acută (AKI) a fost redus la pacienții care au prezentat o creștere a nivelurilor de GSH în timpul tratamentului cu NAC. De asemenea, într-un studiu randomizat efectuat la 60 de pacienți cu ciroză hepatică, s-a administrat NAC intravenos în doză de 1200 mg la fiecare 12 ore, începând imediat înainte de intervenția chirurgicală și până la 72 de ore postoperator. În grupul de intervenție s-a observat o rată de filtrare glomerulară postoperatorie semnificativ mai mare. În final, un alt RCT a investigat perfuzia cu NAC la pacienți cu ciroză hepatică și hemoragie variceală. A fost administrată o doză de încărcare de 150 mg/kg/oră timp de 1 oră, urmată de 12,5 mg/kg/oră timp de 4 ore și ulterior 6,25 mg/kg/oră timp de 67 de ore. Acest regim a condus la o reducere semnificativă a riscului de leziune renală acută (AKI).
Factori de risc și grupuri de risc	În cazul insuficienței renale și hepatice, excreția anumitor medicamente poate fi afectată, ceea ce duce la creșterea concentrațiilor serice. Studiile sugerează că trebuie evitate concentrațiile foarte mari de N-acetilcisteină (NAC), deoarece acestea pot exercita stres reductiv. În plus, studiile privind regimurile de tratament cu NAC trebuie să ia în considerare atât farmacocinetica NAC, cât și efectele sale moleculare.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunea 5.2.

	Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.
--	---

Utilizarea la pacienții cu astm	
Dovezi pentru corelarea riscului cu medicamentul	Într-un studiu realizat pentru evaluarea efectului mucolitic al acetilcisteinei la pacienți cu astm bronșic, iritația gâtului, greața și mirosul neplăcut au fost cele mai frecvente reacții raportate. Cinci pacienți astmatici au dezvoltat dispnee severă, wheezing și tuse după aerosolizarea acetilcisteinei 10% fără adăugarea izoproterenolului. Un pacient a necesitat spitalizare. Doi dintre acești pacienți au primit ulterior tratament cu un amestec de acetilcisteină–izoproterenol, fără dificultăți. Mai mulți pacienți au prezentat o agravare temporară a simptomelor după administrarea amestecului acetilcisteină–izoproterenol, ca urmare a mobilizării secrețiilor bronșice. Drenajul postural a condus la o ameliorare simptomatică semnificativă la acești pacienți. Într-un alt studiu, Bernstein și Ausdenmoore au raportat că acetilcisteina a indus bronhospasm la copiii cu astm, dar nu și la subiecții sănătoși sau la cei cu afecțiuni pulmonare obstructive non-astmatice. Autorii au presupus că acest bronhospasm iatrogen reprezintă un fenomen iritativ, probabil determinat de concentrațiile mici de H₂S eliberate din acetilcisteină, care sunt nocive doar pentru pacienții astmatici. Administrarea concomitentă de izoproterenol a prevenit sau a redus semnificativ bronhospasmul la acești copii astmatici.
Factori de risc și grupuri de risc	Pacienții aflați în <i>status asthmaticus</i> și care prezintă deshidratare sau dezechilibre electrolitice trebuie să aibă aceste afecțiuni corectate înainte de utilizarea acetilcisteinei. Pacienții deshidratați par să dezvolte bronhospasm mai ușor în urma administrării oricărui agent care poate irita arborele traheobronșic. Experiența clinică indică faptul că, odată corectate deshidratarea și dezechilibrul electrolitic, acest risc nu mai reprezintă o problemă semnificativă.
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.4, 4.8. PIL secțiunile 2 și 4. Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Informații lipsă

Utilizarea în timpul sarcinii	
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.6, 5.3. PIL secțiunile 2.
	Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

Utilizarea în timpul alăptării	
Măsuri de minimizare a riscurilor	Măsuri de rutină de minimizare a riscurilor: RCP secțiunile 4.6, 5.2 și 5.3. PIL secțiunile 2.
	Măsuri suplimentare de minimizare a riscurilor: Nu sunt necesare măsuri de minimizare a riscului.

II.C Planul de dezvoltare post-autorizare

II.C.1. Studii care sunt condiții ale autorizației de punere pe piață

Nu există studii care să reprezinte condiții ale autorizației de punere pe piață sau obligații specifice pentru *Tuss OFF MAX*.

II.C.2 Alte studii din planul de dezvoltare post-autorizare

Nu există studii necesare pentru *Tuss OFF MAX*.