

# Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

МУКОТЕК, сироп  
(МНН – сальбутамол, бромгексин)

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

### Гострі та хронічні бронхолегеневі захворювання

Гострий бронхіт проявляється кашлем та, зрідка, виділенням мокротиння, що триває не більше 3 тижнів. Хронічний бронхіт епідеміологічно визначається як кашель та виділення мокротиння протягом  $\geq 3$  місяців протягом кожного з принаймні двох років поспіль. Хронічний бронхіт пов'язаний з гіпертрофією слизовиділюючих залоз, що знаходяться в слизовій оболонці великих хрящових дихальних шляхів. У міру прогресування захворювання відбувається прогресуюче обмеження потоку повітря, зазвичай у поєднанні з патологічними змінами емфіземи. Цей стан називається хронічним обструктивним захворюванням легень. Він вражає приблизно третину пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), але також зустрічається у людей з нормальною функцією легень, причому оцінки поширеності значно варіюються як у популяційних дослідженнях (2,6–16%), так і серед пацієнтів з ХОЗЛ (7,4–53%). Наявність симптомів хронічного бронхіту корелює зі швидшим зниженням об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) та підвищеним ризиком смерті в більшості, але не у всіх опублікованих дослідженнях. Крім того, це пов'язано з погіршенням стану здоров'я уражених осіб. До зареєстрованих факторів ризику хронічного бронхіту належать тютюновий дим, забруднення повітря в приміщеннях та на вулиці, а також професійні впливи. Хоча симптоми хронічного бронхіту часто повідомляються, дані про їх поширеність у різних країнах та тяжкість захворювання у хворих осіб, особливо у тих, хто має нормальну функцію легень, обмежені.

### Астма

Астма є одним із найпоширеніших основних неінфекційних захворювань, і для багатьох вона суттєво впливає на якість життя. Астма – це хронічне захворювання дихальних шляхів, яке ускладнює дихання. При астмі виникає запалення дихальних шляхів, що призводить до тимчасового звуження дихальних шляхів, що переносять кисень до легень. Це призводить до симптомів астми, включаючи кашель, хрипи, задишку та стискання в грудях. Якщо астма протікає важко, вона може призвести до зниження активності та неможливості розмовляти. Астма – це захворювання, що характеризується повторюваними нападами задишки та хрипів, які різняться за тяжкістю та частотою від людини до людини. У людини вони можуть виникати щогодини та щодня. Цей стан зумовлений запаленням дихальних шляхів у легенях і впливає на чутливість нервових закінчень у дихальних шляхах, тому вони легко подразнюються. Під час нападу слизова оболонка дихальних шляхів набрякає, що призводить до звуження дихальних шляхів та зменшення потоку повітря в легені та з легень. У світовому масштабі астма посідає 16-е місце серед провідних причин тривалості життя з інвалідністю та 28-е місце серед провідних причин тягаря хвороб, що вимірюється кількістю років життя, скоригованих з урахуванням інвалідності. Близько 300 мільйонів людей у світі хворіють на астму, і ймовірно, що до 2025 року ще 100 мільйонів можуть постраждати. Існують значні географічні відмінності в поширеності, тяжкості та смертності від астми. Хоча поширеність астми вища в країнах з високим рівнем доходу, більшість смертей, пов'язаних з астмою, спостерігається в країнах з низьким середнім рівнем доходу. Незважаючи на прогрес у лікуванні астми за останні десятиліття, все ще є потреба в покращенні навчання пацієнтів, застосуванні нових діагностичних підходів та впровадженні персоналізованого ведення випадків.

### Емфізема легень

Емфізема патологічно визначається як аномальне постійне розширення повітряних просторів дистальніше від термінальних бронхіол, що супроводжується руйнуванням альвеолярних стінок і без очевидного фіброзу. Клінічно термін "емфізема" використовується як

взаємозамінний з хронічним обструктивним захворюванням легень, або ХОЗЛ. Емфізема викликається хронічним і значним впливом шкідливих газів, найпоширенішою причиною яких залишається куріння сигарет, і від 80% до 90% пацієнтів з ХОЗЛ є курцями сигарет, причому у 10% до 15% курців розвивається ХОЗЛ. Однак у курців симптоми також залежать від інтенсивності куріння, років впливу та початкової функції легень. Симптоми зазвичай починаються після щонайменше 20 пачок на рік впливу тютюну. Рідкісне спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, дефіцит альфа-1 антитрипсину, також може призвести до емфіземи та порушень печінки. Однак воно сприяє лише 1%-2% випадків ХОЗЛ. Це доведений фактор ризику і може проявлятися панацінарною бібазиллярною емфіземою на ранніх стадіях життя. Іншими етіологічними факторами є пасивне куріння, легеневі інфекції та алергії. Крім того, низька вага при народженні новонародженого робить його більш схильним до розвитку ХОЗЛ у подальшому житті.

### **Пневмонія**

Пневмонія – це інфекція однієї або обох легень, яка зазвичай викликається бактеріями, вірусами, грибками або паразитами. У деяких випадках пневмонії можуть розвиватися супутні скупчення рідини. Деякі причини, такі як золотистий стафілокок, можуть бути дуже руйнівними для тканини легень. Орієнтовна світова захворюваність на позалікарняну пневмонію коливається від 1,5 до 14 випадків на 1000 людино-років, і це залежить від географії, пори року та характеристик населення. У Сполучених Штатах щорічна захворюваність становить 24,8 випадків на 10 000 дорослих, причому показники вищими з віком. Пневмонія є восьмою провідною причиною смерті та першою серед інфекційних причин смерті. Рівень смертності сягає 23% для пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії. Усі пацієнти з супутніми захворюваннями вважаються такими, що мають ризик розвитку пневмонії, але існують специфічні фактори ризику для певних патогенів, включаючи (1) лікарсько-резистентні пневмококи – вік понад 65 років, контакт з дітьми в дитячих садках, прийом бета-лактамних антибіотиків протягом попередніх 90 днів, розлад, пов'язаний із вживанням алкоголю, хронічні захворювання, імуносупресію; та (2) псевдомонади – бронхоектазія, недоїдання, терапія кортикостероїдами, прийом антибіотиків більше семи днів у попередньому місяці. Інші етіологічні ознаки з епідеміології включають наступне: кокцидіодомікоз на південному заході Сполучених Штатів, бластомікоз або гістоплазмоз у штатах долини річки Огайо, контакт птахів з *Chlamydia psittaci*, контакт із зараженими блохами або гризунами чи кроликами під час діяльності на свіжому повітрі, такої як скошування газону на північному сході США (виноградник Марти, Кейп-Код тощо) для туляремійної пневмонії.

### **Трахеобронхіт**

Трахеобронхіт виникає, коли запалюється трахея або бронхи. Зазвичай це пов'язано з вірусною або бактеріальною інфекцією, але також може бути результатом якогось подразника, такого як сигаретний дим. Трахея та бронхи переносять повітря до легень, тому їх запалення зазвичай призводить до утрудненого дихання та сильного кашлю. Захворювання зазвичай гостре, тобто триває лише кілька тижнів. Термін «трахеобронхіт» стосується сукупності симптомів, тому технічно воно не є заразним. Однак, якщо симптоми є результатом вірусної або бактеріальної інфекції, воно може бути заразним. Ряд інфекцій, як гострих, так і частіше хронічних, може вражати трахею та проксимальні бронхи, призводячи до вогнищового та дифузного захворювання дихальних шляхів. Подальший фіброз може призвести до локалізованого звуження дихальних шляхів. Найпоширенішими причинами інфекційного трахеобронхіту є бактеріальний трахеїт у пацієнтів з ослабленим імунітетом, туберкульоз, риносклерома (*Klebsiella rhinoscleromatis*) та некротичний інвазивний аспергілез. На КТ чітко демонструється ступінь нерівномірного, а іноді й циркулярного звуження трахеобронхіальної проекції, а у деяких пацієнтів очевидний супутній медіастиніт (помутніння клітковини середостіння). При активному захворюванні звужена трахея та часто один або декілька головних бронхів мають нерівномірно потовщену стінку. У фіброзній або загоєній фазі трахея звужена, але має гладку стінку нормальної товщини.

## Туберкульоз легень

Туберкульоз – це потенційно серйозне інфекційне захворювання, яке вражає переважно легені. Бактерії, що викликають туберкульоз, поширюються від людини до людини через крихітні краплі, що потрапляють у повітря під час кашлю та чхання. Колись рідкісне явище в розвинених країнах, кількість випадків туберкульозних інфекцій почала зростати в 1985 році, частково через появу ВІЛ, вірусу, що викликає СНІД. ВІЛ послаблює імунну систему людини, тому вона не може боротися з мікробами туберкульозу. У Сполучених Штатах, завдяки посиленню програм контролю, туберкульоз знову почав знижуватися в 1993 році. Але це залишається проблемою. Багато штамів туберкульозу стійкі до препаратів, які найчастіше використовуються для лікування цієї хвороби. Люди з активним туберкульозом повинні приймати багато видів ліків протягом місяців, щоб позбутися інфекції та запобігти стійкості до антибіотиків.

### VI.2.2. Резюме результатів лікування

Інгаляційні мукоактивні агенти використовуються при захворюваннях дихальних шляхів для покращення властивостей слизу та посилення кліренсу секрету. Вплив манітолу, рекомбінантної людської дезоксирибонуклеази/дорнази альфа (rhDNase) та гіпертонічного фізіологічного розчину (HS) або нормального фізіологічного розчину (NS) недостатньо описаний при хронічних захворюваннях легень, окрім муковісцидозу (CF). Метою цього огляду було визначити користь та безпеку інгаляційних мукоактивних агентів поза CF. Ми здійснили пошук у Medline, Embase, CINAHL та CENTRAL рандомізованих контрольованих досліджень, що досліджують вплив мукоактивних агентів на функцію легень, побічні ефекти (AE), якість життя, пов'язану зі здоров'ям (HRQOL), госпіталізацію, тривалість перебування, загострення, кліренс мокротиння та запалення. Спостерігався негативний вплив рекомбінантної ДНКаз (рДНК) при бронхоектазах, із середнім зниженням об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ1) на 1,9-4,3% та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) на 3,7-5,4% (n = 410, два дослідження), а також підвищеним ризиком загострення (відносний ризик = 1,35, 95% ДІ = 1,01-1,79, n = 349, одне дослідження). У деяких учасників спостерігалось зниження ОФВ1 ( $\geq 10$ -15%) при застосуванні мукоактивних агентів під час скринінгу (манітол = 158 з 1051 учасника, рДНКаз = 2 з 30, HS = 3 з 80). Більшість побічних ефектів були легкими та тимчасовими, включаючи бронхоспазм, кашель та задишку. Нестероїдні інфекції (НС) полегшили симптоматичне навантаження при ХОЗЛ, тоді як НС та HS покращили спірометрію, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, та навантаження мокротинням при бронхоектазах без муковісцидозу. Манітол покращував мукоциліарний кліренс при астмі та бронхоектазах, тоді як ефекти N-ацетилцистеїну були незрозумілими. При хронічних захворюваннях легень, окрім муковісцидозу, спостерігається незначна користь від манітолу, NS та HS. Побічні ефекти rhDNase свідчать про те, що її не слід застосовувати при бронхоектазах, не пов'язаних з муковісцидозом.

Гіперсекреція слизу в дихальних шляхах є ознакою низки важких респіраторних захворювань, включаючи астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та муковісцидоз (МВ). Однак кожне захворювання має різну запальну реакцію дихальних шляхів з подальшим, і, ймовірно, пов'язаним, фенотипом гіперсекреції слизу. Таким чином, можливо, що оптимальне лікування гіперсекреції слизу кожного захворювання має бути специфічним для конкретного захворювання. Тим не менш, мукоактивні препарати є давнім і популярним терапевтичним варіантом, і численні сполуки (наприклад, N-ацетилцистеїн, ердостеїн та амброксол) доступні для клінічного застосування в усьому світі. Однак раціональна рекомендація цих препаратів у рекомендаціях щодо лікування астми, ХОЗЛ або МВ ускладнюється браком інформації з добре спланованих клінічних випробувань. Крім того, механізм дії більшості цих препаратів невідомий. Отже, хоча їх можна класифікувати за передбачуваними механізмами дії як відхаркувальні засоби (сприяють та/або викликають кашель), муколітики (розріджують слиз), мукокінетики (сприяють транспортуванню кашлю) та мукорегулятори (пригнічують механізми, що лежать в основі хронічної гіперсекреції слизу, такі як глюкокортикостероїди), ймовірно, що будь-які корисні ефекти зумовлені дією, відмінною від впливу на слиз, або на додаток до нього. Також слід зазначити, що фактори слизу, які сприяють мукоциліарному

транспорту (наприклад, тонкий шар гелю слизу, «ідеальна» глибина золю та еластичність, що перевищує в'язкість), протилежні тим, що сприяють ефективності кашлю (товстий шар слизу, надмірна висота золю та в'язкість, що перевищує еластичність), що вказує на те, що для лікування обструкції слизу в проксимальних та дистальних дихальних шляхах або у пацієнтів з порушеним кашльовим рефлексом будуть потрібні різні мукоактивні препарати. За винятком мукорегуляторних засобів, чия первинна дія навряд чи спрямована проти слизу, необхідні добре сплановані клінічні випробування, щоб однозначно визначити ефективність (або відсутність) відхаркувальних, муколітичних та мукокінетичних засобів при захворюваннях дихальних шляхів, при яких гіперсекреція слизу є патофізіологічною та клінічною проблемою. Варто зазначити, що серед складніших молекул, що розробляються, саме простий інгаляційний гіпертонічний розчин натрію наразі отримує найбільшу увагу як терапія слизу, головним чином при муковісцидозі.

На основі даних, отриманих з безпеки та ефективності сиропу Мукотек, співвідношення ризику/користі не перевищує прийнятних значень. Тому компанія вважає, що використання цього препарату є безпечним та ефективним.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Протипоказання під час вагітності та лактації.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	Гіперчутливість
<b>Серйозність/наслідки</b>	Сироп Мукотек протипоказаний при гіперчутливості до сальбутамолу та інших допоміжних речовин. <sup>1</sup>
<b>Фонова частота/поширеність</b>	Протягом звітної періоду не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Література, доступна у відкритому доступі протягом звітної періоду, відсутня.
<b>Групи ризику або фактори ризику</b>	Підвищена чутливість до сальбутамолу, інших симпатоміметиків, бромгексину, гвайфенезину, ментолу або будь-якого іншого компонента препарату. <sup>1</sup>
<b>Передбачуваність</b>	Негайно зверніться до лікаря. Повідомте лікаря про наявні алергії, якщо такі є. <sup>2</sup>
<b>Вплив на пацієнта</b>	Не слід застосовувати пацієнтам з гіперчутливістю до будь-якого з інгредієнтів препарату. Були дуже рідкісні повідомлення про м'язові судоми. Реакції гіперчутливості, такі як ангіоневротичний набряк, кропив'янка, бронхоспазм, гіпотензія та колапс, повідомлялися рідко. <sup>2</sup>
<b>Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення</b>	У цьому однотижневому, багатоцентровому, проспективному, рандомізованому, подвійному сліпому дослідженні порівнювали ефективність та переносимість трьох відхаркувальних препаратів у 426 пацієнтів з продуктивним кашлем, пов'язаним з різною етіологією, після схвалення інституційними етиками. Обрані пацієнти отримували 7-денне лікування або фіксованою комбінацією доз (ФДК) сальбутамолу 2 мг + бромгексину гідрохлориду 8 мг + гвайфенезину 100 мг (група А), або сальбутамолу 2 мг + гвайфенезину 100 мг відхаркувального засобу (група В), або сальбутамолу 2 мг + бромгексину 8 мг (група С) тричі на день після отримання їхньої інформованої згоди. У групі А спостерігалось покращення симптомів у більшій кількості пацієнтів та більш ранній початок дії щодо зменшення частоти та тяжкості кашлю, а також покращення характеристик

	мокротиння порівняно з двома іншими групами. <sup>2</sup>
<b>Джерело даних</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ІМЗ Мукотек</li> <li>2. Prabhu Shankar S, Chandrashekharan S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaiphenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaiphenesin or bromhexine in productive cough: a randomised controlled comparative study. J Indian Med Assoc. 2010 May;108(5):313-4, 316-8, 320. PMID: 21121410.</li> </ol>

### Важливі потенційні ризики

<b>Важливі потенційні ризик</b>	Застосування пацієнтам з наявними серцево-судинними захворюваннями.
<b>Серйозність/наслідки</b>	Мукотек протипоказаний пацієнтам із супутніми серцевими захворюваннями. <sup>1</sup>
<b>Фонова частота/поширеність</b>	Протягом звітного періоду не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Література, доступна у відкритому доступі протягом звітного періоду, відсутня.
<b>Групи ризику або фактори ризику</b>	Мукотек протипоказаний пацієнтам із супутніми серцевими захворюваннями, такими як аритмія, тяжкі серцево-судинні захворювання, гіпертиреоз, тяжка печінкова недостатність, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки. <sup>1</sup>
<b>Передбачуваність</b>	Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з есенціальною або симптоматичною гіпертензією, ішемічною хворобою серця та іншими серцево-судинними захворюваннями, а також пацієнтам із субкомпенсованим діабетом, глаукомою. негайно зверніться до лікаря та повідомте йому про наявність у нього захворювань серця. <sup>1</sup>
<b>Вплив на пацієнта</b>	В результаті, ризик розвитку аритмій зростає при застосуванні серцевих глікозидів на тлі такої терапії. Ефекти сальбутамолу можуть бути пригнічені застосуванням β-адреноблокаторів, особливо неселективних (таких як пропранолол), та можуть бути посилені при супутньому застосуванні ксантинів (таких як теофілін). <sup>1</sup>
<b>Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення</b>	Повідомлялося про рідкісні випадки ішемії міокарда, пов'язаної із застосуванням сальбутамолу. Пацієнтам із серцевими захворюваннями (такими як ішемічна хвороба серця), які лікуються сальбутамолу сульфатом, слід звернутися за медичною допомогою, якщо біль у грудях або інші симптоми вказують на загострення серцевого захворювання. Слід звернути увагу на оцінку таких симптомів, як задишка та біль у грудях, які можуть бути спричинені як серцевими, так і респіраторними захворюваннями. <sup>1</sup>
<b>Джерело даних</b>	1. ІМЗ Мукотек

### Відсутня інформація

<b>Відсутня інформація</b>	Застосування під час вагітності та лактації
<b>Серйозність/наслідки</b>	Сироп Мукотек протипоказаний до застосування під час вагітності та лактації. <sup>1</sup>
<b>Фонова частота/поширеність</b>	Протягом звітного періоду не було зареєстровано жодних побічних ефектів. Література, доступна у відкритому доступі протягом звітного періоду, відсутня.
<b>Групи ризику або</b>	Слід уникати застосування сиропу Мукотек під час вагітності та

<b>фактори ризику</b>	лактації. <sup>1</sup>
<b>Передбачуваність</b>	Сироп Мукотек протипоказаний до застосування під час вагітності та лактації.
<b>Вплив на пацієнта</b>	Прийом ліків під час вагітності слід розглядати лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує будь-який можливий ризик для плода. <sup>1</sup>
<b>Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення</b>	Як і у випадку з більшістю препаратів, опублікованих доказів його безпеки на ранніх стадіях вагітності у людини мало, але в дослідженнях на тваринах були дані про деякі шкідливі наслідки для плода при дуже високих дозах. <sup>1</sup>
<b>Джерело даних</b>	1. ІМЗ Мукотек

#### **VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки**

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

#### **Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)**

Як і всі ліки, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони проявляються не у всіх.

Як і у випадку з усіма ліками, у деяких людей може бути алергія на сироп Мукотек.

Якщо у вас алергія, реакція виникне невдовзі після застосування препарату. Якщо у вас виникне алергічна реакція або почервоніння, печіння, біль, свербіж чи набряк посиляться, припиніть використання цього препарату та негайно повідомте про це свого лікаря.

#### **VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Відсутній новий план розвитку.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно