

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Klipal

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Klipal. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Klipal, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć, i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Klipal.

Charakterystyka produktu leczniczego Klipal i ulotka dla pacjenta zawiera najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Klipal powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Klipal.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Klipal zarejestrowany do stosowania we wskazaniu: leczenie ostrego bólu o umiarkowanym nasileniu, który nie ustąpi po leczeniu innymi lekami przeciwbólowymi, takimi jak paracetamol lub ibuprofen (stosowanymi w monoterapii) (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera paracetamol oraz kodeinę jako substancję czynną, podawany jest doustnie w tabletkach 300 mg/25 mg | 600 mg/50 mg.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Klipal łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego Klipal. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Klipal są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Klipal to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Klipal. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	<i>Paracetamol:</i> - Hepatotoksyczność <i>Kodeina:</i> - Depresja ośrodkowego układu nerwowego - Nadużywanie leku i uzależnienie
Istotne potencjalne ryzyka	Nie dotyczy
Brakujące informacje	<i>Paracetamol i kodeina</i> Wpływ na płodność

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Zidentyfikowane ryzyko 1: Hepatotoksyczność	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Hepatotoksyczność jest dobrze znanym zagrożeniem, najczęściej kojarzonym ze zbyt dużymi dawkami paracetamolu. Ryzyko to związane jest ze znanym procesem metabolizowania paracetamolu w wątrobie i jego rolą w mechanizmie powstawania hepatotoksyczności.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Paracetamol stosowany w zalecanych dawkach leczniczych jest zwykle dobrze tolerowany w populacji docelowej. Niemniej jednak grupy ryzyka i czynniki ryzyka przyspieszające działanie hepatotoksyczne zostały zidentyfikowane. Niższy zapas glutationu, a przez to większe narażenie na toksyczny półprodukt paracetamolu stwierdzono u osób w podeszłym wieku oraz u

	osób przewlekłe niedożywionych (np. poddających się głodówce, z anoreksją). Do grup ryzyka należą także pacjenci nadużywający paracetamolu (nadużywający tego samego produktu lub jednocześnie stosujący inne produkty zawierające paracetamol), pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby, pacjenci nadużywający alkoholu, ponieważ alkohol dodatkowo indukuje aktywność cytochromu CYP2E1, który aktywuje przemianę paracetamolu w toksyczny półprodukt i przyczynia się do zużycia zapasów glutationu. Z kolei jednorazowe spożycie dużej ilości alkoholu nie ma wpływu na hepatotoksyczne działanie paracetamolu, ponieważ obie substancje konkurują o ten sam enzym (tzn. CYP3A4).
Środki ryzyka	minimalizacji <u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka :</u> ➤ Punkty ChPL 4.2, 4.3, 4.4, 4.9 i 5.2 ➤ Ulotka dla pacjenta punkty 2 i 3 Lek wydawany na receptę. Ograniczenia dotyczące wielkości opakowania.

Zidentyfikowane ryzyko 2: Depresja ośrodkowego układu nerwowego

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	To zidentyfikowane ryzyko opiera się na znanych właściwościach farmakodynamicznych kodeiny i jej dobrze opisanym działaniu na receptory opioidowe.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z upośledzoną wydolnością układu oddechowego (np. pacjenci cierpiący na obturacyjny bezdech senny lub astmę) mogą być narażeni na wyższe ryzyko depresji oddechowej po podaniu kodeiny. Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby lub nerek są także bardziej narażeni na depresję ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ opiaty i ich aktywne metabolity mogą ulegać kumulacji, co może z kolei powodować toksyczność potencjalnie zagrażającą życiu. Dzieci i młodzieży są istotną grupą narażoną na depresję oddechową, szczególnie osoby wymagające przyjmowania leków przeciwbólowych po zabiegach chirurgicznych, w tym po wycięciu migdałków (i gruczołów). Większość przypadków zagrażających życiu i zgonów w wyniku depresji oddechowej wywołanej opioidami zgłaszano w przypadku dzieci z wyjątkowo szybkim metabolizmem CYP2D6 i „wadami” układu oddechowego. Innymi czynnikami ryzyka, które mogą przyczyniać się do pogorszenia stanu pacjenta, są upośledzenie czynności nerek, odoskrzelowe zapalenie płuc lub inne zakażenie układu oddechowego, astma, otyłość lub zakażenia układu oddechowego

	(powodujące niewydolność oddechową). CYP2D6 wykazuje znaczący polimorfizm genetyczny, którego pełne konsekwencje kliniczne nadal wymagają wyjaśnienia. Pacjenci z wyjątkowo szybkim metabolizmem metabolizują kodeinę szybko, uzyskując wyższe niż oczekiwane stężenia morfiny, przez co ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z opioidami, a szczególnie depresji oddechowej, jest u nich podwyższone. Noworodki karmione piersią przez matki mające bardzo szybki metabolizm z udziałem enzymu CYP2D6 i przyjmujące kodeinę narażone są na wyższe ryzyko wystąpienia u nich działań niepożądanych kodeiny. Innymi czynnikami ryzyka mogą być: jednoczesne spożywanie alkoholu lub stosowanie innych produktów zawierających kodeinę albo inne leki opioidowe, przyjmowanie leków nasilających depresyjne działanie opioidów na ośrodek oddechowy lub powodujących depresję ośrodkowego układu nerwowego, takich jak benzodiazepiny, płeć, polimorfizm genetyczny receptorów opioidowych lub wpływający na metabolizm opioidów.
Środki minimalizujące ryzyko	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka :</u> ➤ Punkty ChPL 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8 i 4.9 ➤ Ulotka dla pacjenta punkty 2, 3 i 4 Lek wydawany na receptę.

Zidentyfikowane ryzyko 3: Nadużywanie leku i uzależnienie

Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	To zidentyfikowane ryzyko oparte jest na znanym mechanizmie działania kodeiny który predysponuje do jej nadużywania oraz na dobrze udokumentowanych przypadkach niewłaściwego użycia i nadużywania pochodzących z praktyki klinicznej. Wszystkie opioidy mające działanie przeciwbólowe mogą także powodować tolerancję, uzależnienie i objawy odstawienia. Wszystkie dostępne opioidy bywają niewłaściwie stosowane.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Grupami ryzyka narażonymi na niewłaściwe stosowanie/nadużywanie oraz na uzależnienie są głównie osoby z nadużywaniem substancji i uzależnieniami w wywiadzie. Pacjenci wymagający przewlekłego stosowania opioidów mogą być bardziej narażeni na uzależnienie od leku oraz na wystąpienie zespołu odstawiennego po zaprzestaniu leczenia. Stwierdzono, że kobiety i pacjenci w podeszłym wieku częściej dopuszczają się niewłaściwego stosowania różnych leków, w tym opioidowych leków przeciwbólowych. Pacjenci z wyjątkowo szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6 są

		bardziej narażeni na psychoaktywne działanie kodeiny (i odpowiednio morfiny).
Środki ryzyko	minimalizujące	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka :</u> ➤ Punkty ChPL 4.2, 4.4 i 4.8 ➤ Ulotka dla pacjenta punkty 2, 3 i 4 Lek wydawany na receptę. Ograniczenia dotyczące wielkości opakowania.

Zidentyfikowane ryzyko 4: Wpływ na płodność

Środki ryzyko	minimalizujące	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka :</u> ➤ Punkty ChPL 4.6 i 5.3 ➤ Ulotka dla pacjenta punkt 2 Lek wydawany na receptę.
------------------	----------------	---

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań stanowiących warunek dopuszczenia produktu leczniczego do obrotu lub będących wynikiem specyficznych zobowiązań dotyczących produktu leczniczego Klipal.

II.C.2 Inne badania porejestacyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań, których przeprowadzenie jest wymagane w odniesieniu do produktu leczniczego Klipal.