

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Panacit przeznaczone do publicznej wiadomości.

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Paracetamol należy do grupy leków zwanych lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi, które mają działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jest on stosowany do leczenia objawowego, łagodnego do umiarkowanego bólu i (lub) gorączki. Gorączka i ból są bardzo powszechnymi i często spotykanymi objawami chorób lub innych stanów. Występują we wszystkich populacjach i grupach wiekowych.

Gorączka

Gorączka jest normalną, skoordynowaną reakcją organizmu na zagrożenie dla układu odpornościowego, która obejmuje reakcje autonomiczne, behawioralne i neuroendokrynne (Thompson i wsp., 2003, w Warwick i wsp., 2008). W ramach tych reakcji wzrasta temperatura ciała w celu umożliwienia lepszego funkcjonowania układu immunologicznego. U większości pacjentów wystąpienie gorączki jest korzystne i nie wymaga interwencji.

Gorączka jest stanem powszechnie doświadczanym przez człowieka, a także przyjmowanym za powszechnie zrozumiałym. Niemniej jednak, jego interpretacja kliniczna jest często niezwykle indywidualna i bardzo zmienna. Wielu autorów w literaturze medycznej i pielęgniarstwa definiuje gorączkę po prostu jako podniesienie temperatury ciała. Jednakże, konkretna wartość temperatury która definiowana jest jako gorączka jest różna (Warwick i wsp., 2008).

Ból

Przeprowadzono wiele badań w celu zdefiniowania i zrozumienia bólu, wraz z przyjętą przez Międzynarodowe Towarzystwo Badania Bólu definicją, opisującą ból jako „nieprzyjemne doświadczenie zmysłowe i emocjonalne związane z rzeczywistym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek lub opisywane w kategoriach takiego uszkodzenia”. Ból jest zwykle klinicznie klasyfikowany w 2 kategoriach: ból neuropatyczny (pochodzący z pierwotnego uszkodzenia lub dysfunkcji ośrodkowego układu nerwowego) albo ból nocyceptywny (wynikający ze stymulacji receptorów bólowych przez bodźce bólowe). W opisie bólu w odniesieniu do długości jego trwania, ból ostry jest uważany za stosunkowo krótkotrwały i może być połączony z łatwo identyfikowalnymi procesami przeciwbólowymi (na przykład, ból pooperacyjny). Jednak, gdy ból trwa dłużej niż 3 miesiące lub dłużej niż oczekiwany czas leczenia się ostrego urazu, to jest on traktowany jako trwała lub przewlekła postać bólu (Nikles i wsp., 2005).

Ból jest wiodącą przyczyną śmiertelności na całym świecie, z szacunkowym wskaźnikiem występowania tak wysokim, jak 79% w Europie. Przewlekły ból dotyka pomiędzy 19 a 50% Europejczyków, a częstość jego występowania rośnie wraz z wiekiem. Przewiduje się dalszy wzrost częstości występowania bólu przewlekłego w wyniku starzenia się społeczeństwa i zwiększenia częstości występowania chorób towarzyszących, takich jak zapalenie stawów, cukrzyca i otyłość (Langford i wsp., 2006).

Istnieje zatem coraz większa potrzeba skutecznego leczenia bólu, które może pomóc wyeliminować ból lub przynajmniej ograniczyć go do akceptowalnego poziomu, tak aby przywrócić funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne i społeczne. Wielu pacjentów, szczególnie w podeszłym wieku, posiada kilka chorób współistniejących i przez to też wiele źródeł bólu, w tym ból mięśniowo-szkieletowy i ból neuropatyczny. Lekarz przepisujący lek musi wybrać schemat działania przeciwbólowego, który można będzie zastosować do wielu typów bólu, przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych i interakcji z jednocześnie stosowanymi lekami. Kwestie bezpieczeństwa dotyczące przepisywania

leków przeciwbólowych są szczególnie niepokojące w odniesieniu do długiego leczenia bólu przewlekłego (Langford i wsp., 2006).

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Gorączka i ból są bardzo powszechnymi i często spotykanymi objawami chorób lub innych stanów. Paracetamol jest lekiem dostępnym bez recepty i nie jest jedynym możliwym rozwiązaniem w leczeniu gorączki i bólu. Inne leki nie wymagające recepty również są dostępne i często używane obok paracetamolu.

Gorączka

Leczenie gorączki jest często podejmowane bez nadzoru lekarza, czemu sprzyja w niemałej części dostępność bez recepty wielu leków przeciwgorączkowych. Wyniki badań Lava i wsp. (2012) wykazały, że w Szwajcarii, paracetamol jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwgorączkowym, przy czym preferowaną drogą podania u małych dzieci jest doodbytnicza, natomiast u pacjentów w wieku szkolnym doustna. Zgodnie z wynikami badań, drugą najczęściej przepisywaną grupą leków, są leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NPLZ), głównie ibuprofen, a w następnej kolejności pozostałe leki z tej grupy, po których z kolei następuje kolejny schemat zmiennego stosowania dwóch leków oraz fizyczne metody zwalczania gorączki. Leki homeopatyczne są rzadko stosowane do leczenia i zapobiegania gorączce.

Podobnie do wyników badań uzyskanych w Australii i w dużej jednostce nagłej pomocy medycznej dla dzieci Swiss Pediatric, paracetamol jest najczęściej przepisywanym lekiem przeciwgorączkowym w Szwajcarii, zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia. Z drugiej strony, w Szwajcarii, większość pediatrów (91%) często przepisuje także ibuprofen. Badanie przeprowadzone wśród argentyńskich pediatrów sugeruje, że ibuprofen jest najczęściej przepisywanym środkiem przeciwgorączkowym u dzieci ≥ 6 miesięcy życia w tym kraju. Sekcja Farmakologii Klinicznej i Terapeutycznej na American Academy of Pediatrics, posiadając wytyczne z English National Instytut for Health and Clinical Excellence na temat jak radzić sobie w początkowych stanach gorączkowych u dzieci, oraz wytyczne z Włoskiego Towarzystwa Pediatrycznego (Italia Pediatric Society) w odniesieniu zarówno do paracetamolu, jak i ibuprofenu, kiedy należy stosować je w odpowiednich dawkach, jako ogólnie skutecznych i tolerowanych w wielu sytuacjach klinicznych. W związku z tym zakłada się, że w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii i Włoszech, paracetamol i ibuprofen są zasadniczo wymiennie stosowanymi, w pierwszej kolejności lekami przeciwgorączkowymi. Wielu pediatrów w Szwajcarii przepisuje schemat dawkowania 2 leków naprzemienne (77%) lub fizyczne metody zwalczania gorączki (65%). Stosowanie naprzemienne lub w połączeniu leków przeciwgorączkowych (zwykle paracetamolu i ibuprofenu) oraz fizycznych metod zwalczania gorączki nie są jednak rutynowo zalecane w Stanach Zjednoczonych, Wielkiej Brytanii, czy Włoszech, ze względu na brak wystarczających korzyści klinicznych. Ponadto, schematu ten może być kłopotliwy dla rodziców, co może zwiększać ryzyko przedawkowania. Wreszcie, podobnie jak w przypadku australijskich rodziców, mała liczba pediatrów (8%) w Szwajcarii zgłasza przepisywanie leków homeopatycznych w celu zmniejszenia gorączki (Lava i wsp., 2012).

Ból

Leki przeciwzapalne zapewniają skuteczną ulgę w bólu i są na ogół dobrze tolerowane podczas krótkiego/doraźnego stosowania. Cechy te sprawiły, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ) stały się standardowo przepisywanymi w pierwszej kolejności lekami przeciwbólowymi w wielu wskazaniach. Zarówno nieselektywne NPLZ jak i inhibitory cyklooksygenazy-2 (COX-2, pewien

enzym) wykazały doskonałą skuteczność w zwalczaniu bólu ostrego ze stanem zapalnym lub elementem związanym z prostaglandynami, takim jak ból pooperacyjny, ból głowy i bóle miesiączkowe. Istnieją jednak dobrze udokumentowane działania niepożądane znane z przewodu pokarmowego, związane ze stosowaniem tych leków.

Selektywne inhibitory COX-2, opracowano w celu poprawy bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych tradycyjnych leków przeciwzapalnych w układzie żołądkowo-jelitowym. Alternatywą do przepisywania selektywnych inhibitorów COX-2 jest połączenie nieselektywnego NLPZ z lekiem potencjalnie chroniącym przewód pokarmowy, takim jak inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ (H₂RAs) lub analogi prostaglandyn (mizoprostol). Wszystkie trzy strategie mogą skutecznie zmniejszyć ryzyko wystąpienia u pacjenta zapalenia dwunastnicy i wrzodów trawiennych (choroby, których obecność potwierdza się przy pomocy endoskopii). Jednak dane wspierające tą strategię są skromne. Paracetamol ma dobrze znane działanie jako skuteczny i dobrze tolerowany środek w leczeniu łagodnego do umiarkowanego bólu. Lek ten działa na centralnie, w zalecanych dawkach ma stosunkowo dobry profil działań niepożądanych, co jest cechą cenną zarówno w monoterapii, jak i jako dodatku do innych leków przeciwbólowych. Z opublikowanych porównań wynika, że paracetamol ma skuteczność przeciwbólową porównywalną z aspiryną w dawkach 600-1000 i 600-650 mg, odpowiednio, nieco mniej niż NLPZ, takimi jak ibuprofen, zwłaszcza w stanach zapalnych związanych z bólem, takim jak ból zębów. Dobrze znane działania leków opioidowych, do leczenia zarówno ostrego, jak i przewlekłego bólu są zazwyczaj zarezerwowane do stosowania w umiarkowanym do ciężkiego bólu, jak to przedstawiono w drabinie analgetycznej (uśmierzania bólu) Światowej Organizacji Zdrowia i krajowych wytycznych dotyczących leczenia bólu (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Opiaty mogą być stosowane w ograniczonym przez działania niepożądane zakresie (Langford i wsp., 2006).

VI. 2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Paracetamol 500 mg tabletki nie podlegał badaniom i nie jest wskazany do stosowania przez okres dłuższy niż 2 dni u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Ten produkt był stosowany przez wiele lat i profil bezpieczeństwa substancji czynnej jest dobrze znany, w związku z tym oddziaływanie leku na praktycznie wszystkie populacje zostało poznane i efekty działania paracetamolu w tych różnych populacjach jest znane. U dzieci w wieku poniżej 6 lat, paracetamol jest dostępny w innych postaciach, bezpieczniejszych do stosowania u dzieci, a rodzice powinni skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się dłużej niż 2 dni.

VI. 2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Paracetamol należy do grupy leków zwanych lekami przeciwbólowymi i przeciwgorączkowymi, które są stosowane do zwalczania bólu i gorączki. Jest on stosowany do objawowego leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu i (lub) gorączki.

Paracetamol jest lekiem, który jest sprzedawany bez recepty (OTC) i jest na rynku przez dłuższy okres czasu. Stosunek korzyści do ryzyka tego produktu jest postrzegany jako pozytywny, jeśli jest stosowany zgodnie ze wskazaniami.

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
--------	------------	--------------

Hepatotoksyczność, zaburzenia czynności wątroby	Znanych jest kilka ostrzeżeń i interakcji związanych ze stosowaniem paracetamolu, a także zagrożenia dotyczące uszkodzenia wątroby, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej występującymi chorobami wątroby, przewlekłą chorobą alkoholową, niedożywieniem, odwodnieniem i u dorosłych o masie ciała mniejszej od prawidłowej (przewlekłe niedożywienie). W czasie przewlekłego nadużywania alkoholu i stosowania substancji, które indukują enzymy wątrobowe, takie jak barbiturany, hepatotoksyczność z powodu przedawkowania paracetamolu może pogłębiać się ze względu na zwiększone i szybsze tworzenie się toksycznych metabolitów. Do znanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem paracetamolu należą nieodwracalne uszkodzenie wątroby i martwica wątroby.	Długo/przewlekłe lub częste stosowanie paracetamolu nie jest zalecane. Należy zachować ostrożność podczas podawania paracetamolu pacjentom z niewydolnością nerek lub wątroby oraz z przewlekłym alkoholizmem, w przypadku których dzienna dawka nie powinna przekraczać 2 gramów. Biorąc kilkakrotną dzienną dawkę naraz można doprowadzić do poważnego uszkodzenia wątroby, a także w takich przypadkach u pacjentów może nie wystąpić utrata przytomności, ale odpowiednia opieka medyczna powinna być natychmiast wprowadzona.
Przedawkowanie (niezamierzone i celowe)	Paracetamol należy stosować zgodnie z zaleconym dawkowaniem i planem przyjmowania, jak opisano to w ulotce. Jeśli została przyjęta większa dawka dzienna niż zalecana, celowo lub przypadkowo, należy podjąć działania zgodnie z opisem w ulotce.	Zalecana dawka jest podana w ulotce, w tym harmonogram przyjmowania leku i maksymalna dawka paracetamolu, która nie powinna zostać przekroczona w ciągu dnia. Ponadto, w przypadku paracetamolu zostały przedstawione w ulotce wytyczne dotyczące działań po przedawkowaniu, które należy podjąć, w tym leczenie, w nagłych wypadkach.
Interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi	Działanie przeciwzakrzepowe warfaryny i innych pochodnych kumaryny może ulec nasileniu podczas trwającego długo, codziennego stosowania paracetamolu w przypadku zwiększonego ryzyka krwawienia. Sporadycznie przyjmowane dawki nie mają istotnego wpływu.	Stosowanie tego produktu nie jest zalecane u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe.
Interakcje z induktorami enzymów	Przewlekłe nadużywanie alkoholu i stosowanie substancji indukujących	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego

	enzymy wątrobowe, takich jak barbiturany i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, może powodować zwiększenie skutków przedawkowania paracetamolu ze względu na wzrost i szybsze tworzenie się toksycznych metabolitów.	podawania leków indukujących enzymy, karbamazepiny, fenytoiny, prymidonu, ryfampicyny i dziurawca.
--	---	--

Ważne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo
Ból głowy spowodowany nadmiernym spożyciem leku	Zalecana dawka i schemat podawania leku przedstawiono w rozdziale 4.2 charakterystyki produktu leczniczego w celu zapobiegania bólowi głowy spowodowany nadmiernym spożyciem leku.
Stosowanie niezgodne z ulotką (chroniczne)	Nie należy stosować długoterminowo / przewlekłe, ponieważ może to doprowadzić do uszkodzeń, jak opisano to w sekcji 4.4 i 4.8 w ChPL.

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co jest wiadomo
Stosowanie leku Panacit 500 mg tabletki, u dzieci w wieku poniżej 6 lat dla.	Zastosowanie leku Panacit 500 mg nie jest wskazane do leczenia dzieci w wieku poniżej 6 lat przez okres dłuższy niż 2 dni. Skład leku o mocy 500 mg jest przeznaczony dla dzieci w wieku 9 lat i starszych (30 kg masy ciała i powyżej).

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

Dla każdego leku opracowuje się charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), z której lekarze, farmaceuci i inni pracownicy ochrony zdrowia mogą uzyskać szczegółowe informacje o stosowaniu leku oraz związanych z nim zagrożeniach i działaniach zalecanych w celu ich minimalizacji. Informacje te w wersji skróconej i sformułowanej prostym językiem zamieszcza się w ulotce informacyjnej dla pacjenta. Działania opisane w tych dokumentach określa się, jako rutynowe środki mające na celu minimalizację ryzyka. Ten lek nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. W uzupełnieniu rutynowych środków minimalizacji ryzyka do charakterystyki produktu leczniczego i ulotki, na rynku holenderskim, produkt o mocy 500 mg i wielkości maksymalnej wielkości opakowania 50 tabletek jest przeznaczony do sprzedaży na receptę (Rp), natomiast mniejsze opakowania są przeznaczone do sprzedaży bez recepty (OTC).

VI. 2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie są planowane badania po wydaniu pozwolenia do obrotu i dlatego ta sekcja nie ma zastosowania.

VI. 2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem w czasie

Wersja	Data	Względy bezpieczeństwa	Komentarz
Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy