

Sekcja VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie produktu leczniczego APSELAN PLUS, tabletki powlekane, 200 mg+ 30 mg

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Górne drogi oddechowe obejmują jamę nosową, zatoki przynosowe, gardło i krtań. 90 proc. przypadków zakażeń tej części układu oddechowego powodowane są przez wirusy. Do zarażeń dochodzi drogą kropelkową (katar, kaszel) oraz poprzez kontakt bezpośredni (uścisk dłoni, wspólne ręczniki). Na zarażenia i powikłania najbardziej narażone są małe dzieci i osoby starsze (po 65. r.ż.), ale trzeba też pamiętać o pacjentach z chorobami przewlekłymi układu oddechowego i krwionośnego, o cukrzykach i kobietach w ciąży. Dzieci przechodzą do 5 przeziębień rocznie, a dorośli 2-3 infekcje, będące przyczyną przykrych dolegliwości oraz absencji w szkole i pracy. Większość infekcji jest wywoływana przez rinowirusy. Najczęstszymi jednostkami chorobowymi, z którymi spotykamy się w praktyce, są: przeziębienie, czyli infekcja wirusowa nosogardła, grypa, zapalenia zatok, krtani i gardła, w tym angina.

W objawowym leczeniu infekcji górnych dróg oddechowych stosujemy leki przeciwgorączkowe, przeciwbólowe i przeciwzapalne, przeciwkaszlowe, wykrztuśne, preparaty zmniejszające katar i ból gardła.

Jednym z najczęściej stosowanych jest Ibuprofen, który jest lekiem najmniej gastrotoksycznym spośród wszystkich NLPZ. Skuteczność w łagodzeniu bólu jest porównywalna z paracetamolem. Ibuprofen jest wprawdzie skuteczniejszy w zbijaniu gorączki, ale paracetamol można stosować dłużej. Warto wspomnieć, że oba leki wykazują synergizm i można je stosować naprzemiennie (paracetamol co 4 godz., ibuprofen co 6-8 godz.) lub łącznie.

Często ibuprofen podawany jest w połączeniu z pseudoefedryną, która jest sympatykomimetykiem, obwodowo działa podobnie do adrenaliny, ośrodkowo o wiele słabiej stymulując od efedryny i amfetaminy. Wypiera noradrenalinę do synapsy, a następnie oddziałuje na receptory adrenergiczne. Jest stosowana w leczeniu zapaleń górnych dróg oddechowych (zapalenie błony śluzowej nosa, zapalenie zatok) oraz w zapaleniu oskrzeli. Pseudoefedryna jest dobrym i skutecznym lekiem stosowanym w przeziębieniach (przeciwbólowy i łagodzący objawy). W preparatach bez recepty występuje pojedynczo lub w połączeniu z innymi lekami np. przeciwbólowymi (jak paracetamol, ibuprofen), przeciwhistaminowymi (jak cetyryzyna) i przeciwkaszlowymi (jak dekstrometorfan).

VI.2.2. Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Ibuprofen oraz pseudoefedryna podane w skojarzeniu u pacjentów z ostrym zapaleniem górnych dróg oddechowych na tle infekcyjnym powodowały w porównaniu z placebo znamienne statystycznie mniejsze przekrwienie błony śluzowej nosa, jak również większy efekt w zakresie łagodzenia objawów nieżytowych (1). Efekt ten był porównywalny w stosunku do preparatu złożonego zawierającego paracetamol i pseudoefedrynę (1).

Skojarzone stosowanie ibuprofenu z pseudoefedryną istotnie zmniejszyło nasilenie ostrych objawów zakażenia górnych dróg oddechowych ze strony nosa (redukcja o 59%) w porównaniu z placebo, przy czym efekt ten był porównywalny z monoterapią pseudoefedryną (redukcja o 48%) (14). Natomiast w odróżnieniu od monoterapii pseudoefedryną specyficzny objaw dla przeziębienia, czyli tzw. zatkanie nosa, uległ znamienne statystycznemu zmniejszeniu w porównaniu z placebo jedynie po leczeniu skojarzonym (14). Zmniejszeniu uległa też masa wydzieliny z nosa po pseudoefedrynie (o 41%; $p=0,05$) i po leczeniu skojarzonym (o 30%; $p=0,04$) w porównaniu z placebo (14). Osoby przyjmujące pseudoefedrynę w monoterapii lub w skojarzeniu z ibuprofenem rzadziej przyjmowały dodatkowo paracetamol (odpowiednio 18% i 11% vs. 89% po placebo, $p<0,01$) (14). W odróżnieniu od monoterapii pseudoefedryną i placebo uczestnicy otrzymujący terapię skojarzoną wykazywali wyraźną tendencję w kierunku poprawy drożności nosa w 4 i w 5 dobie (14).

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Produkty lecznicze zawierające ibuprofen i pseudoefedrynę stosowane są od ponad kilkunastu lat. Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wrzody, perforacja i krwawienie).	Istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą mieć skutek śmiertelny i które niekoniecznie muszą być poprzedzone objawami ostrzegawczymi lub mogą wystąpić u pacjentów, u których	Należy zachować ostrożność u pacjentów u których występują choroby przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego i Crohna) – ze względu na możliwość zaostrzenia

	takie objawy ostrzegawcze występowały. Ryzyko krwawienia, wrzodów czy perforacji, które stanowią potencjalne zagrożenie dla życia pacjenta, jest większe w przypadku zwiększonych dawek leków z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie (zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją) oraz u osób powyżej 60 roku życia. Należy zachować ostrożność stosując kortykosteroidy lub leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna lub acenokumarol, lub leki antyagregacyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy ponieważ mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądka i jelit lub krwawienia.	choroby. Pacjent powinien poinformować lekarza o podobnych incydentach w przeszłości, natomiast lekarz powinien poinformować pacjenta, szczególnie tego z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich nietypowych objawów dotyczących przewodu pokarmowego (szczególnie krwawienia), zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Pacjenci ci powinni stosować jak najmniejszą dawkę produktu leczniczego.
Zaburzenia naczyniowe serca lub mózgu.	Badania kliniczne wskazują, że stosowanie ibuprofenu, zwłaszcza w dużej dawce (2400 mg/dobę), może być związane z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowo zakrzepowych (na przykład zawału mięśnia sercowego lub udaru). W ujęciu ogólnym badania epidemiologiczne nie wskazują, że przyjmowanie ibuprofenu w małych dawkach (np. ≤ 1200 mg/dobę) jest związane ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia tętniczych incydentów zatorowozakrzepowych. W przypadku pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca (NYHA II-III), rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych leczenie ibuprofenem należy stosować po jego starannym rozważeniu, przy czym należy unikać stosowania w dużych dawkach (2400 mg/dobę).	Nie należy stosować produktu Apselan Plus u pacjentów z ciężką chorobą serca, nerek lub wątroby. Pacjenci z chorobą serca powinni być szczególnie uważnie obserwowani pod kątem ewentualnego zaostrzenia przebiegu ich schorzenia, a stosowane dawki powinny być najmniejszymi skutecznymi i stosowanymi w jak najkrótszym czasie.
Ciężkie reakcje skórne.	Ciężkie reakcje skórne, niektóre z nich śmiertelne, włączając złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, były bardzo rzadko raportowane w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ. Największe ryzyko wystąpienia tych ciężkich reakcji istnieje na początku terapii, w większości przypadków w pierwszym miesiącu stosowania. Wśród ciężkich reakcji skórnych pojawiały się bardzo rzadko rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, pokrzywka i świąd.	Należy zaprzestać stosowania produktu po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, uszkodzenia błony śluzowej lub innych objawów nadwrażliwości. Pacjent powinien zostać poinformowany o możliwości wystąpienia takich zaburzeń.
Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z inhibitorami monoaminooksydazy	Nie należy stosować pseudoefedryny w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy monoaminowej oraz w okresie do 14 dni po zakończeniu przyjmowania tego inhibitora. Podczas jednoczesnego	Inhibitorów monoaminooksydazy (I-MAO) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Apselan Plus, tabletki powlekane 200 mg/30 mg. Leczenie I-MAO musi być

(I-MAO).	przyjmowania inhibitora oksydazy monoaminowej oraz leków sympatykomimetycznych mogą wystąpić przełomy nadciśnieniowe. Ibuprofenu nie należy stosować jednocześnie z metotreksatem, ponieważ może prowadzić do wzrostu stężenia metotreksatu we krwi, przyczyniając się do zwiększenia jego działania toksycznego.	przerwane na co najmniej 14 dni przed przyjęciem tego leku. Produktu nie wolno stosować jednocześnie z metotreksatem. Leczenie metotreksatem musi być przerwane na co najmniej 24 godziny przed przyjęciem tego leku.
Reakcje alergiczne (Nadwrażliwość)	Reakcje alergiczne są związane zarówno ze stosowaniem ibuprofenu, jak i pseudoefedryny. Dodatkowo pozostałe składniki produktu leczniczego mogą prowadzić do pojawienia się reakcji alergicznych. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje alergiczne na leki podobne do pseudoefedryny czy ibuprofenu (inne leki z grupy NLPZ) mogą być także uczuleni na ibuprofen i pseudoefedryny chlorowodorek. U pacjentów chorych na astmę po zastosowaniu ibuprofenu i pseudoefedryny może dojść do zaostrzenia choroby. Reakcje alergiczne na lek mogą mieć ciężki przebieg.	Produktu leczniczego Apselan Plus nie wolno stosować u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku reakcji alergicznych na ibuprofen, pseudoefedrynę lub inny składnik preparatu oraz u pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na aspirynę lub inne leki z grupy NLPZ (np. astma, obrzęk twarzy, reakcje skórne).
Przejściowe zwężenie dróg oddechowych u pacjentów z wywiadem astmy oskrzelowej lub choroby alergicznej	Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku astmy oskrzelowej lub choroby alergicznej są potencjalnie zagrożeni przejściowym zwężeniem dróg oddechowych (skurczem oskrzeli).	Produktu leczniczego Apselan Plus nie wolno stosować u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku astmy oskrzelowej lub u których kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na aspirynę lub inne leki z grupy NLPZ (np. astma, obrzęk twarzy, reakcje skórne).
Stosowanie leku w okresie ciąży oraz karmienia piersią	Istniejące dane są niewystarczające dla potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania ibuprofenu w okresie pierwszych sześciu miesięcy ciąży. Nie należy stosować ibuprofenu w ostatnim trymestrze ciąży, ponieważ lek ten może hamować skurcze macicy, powodować przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego, nadciśnienie tętnicze u noworodka, zwiększać skłonność do krwawienia u matki i dziecka oraz nasilać powstawanie obrzęków u matki. Zastosowanie pseudoefedryny zmniejsza przepływ krwi w macicy. Zarówno ibuprofen jak i pseudoefedryna przenikają do mleka kobiet karmiących piersią, jednak ich wpływ na niemowlęta nie jest znany. Stąd nie należy stosować produktu leczniczego u kobiet karmiących piersią. U zwierząt podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn wykazało zwiększony wpływ na poronienia przed i po implantacji oraz śmiertelność zarodka i płodu. Ponadto, u zwierząt, którym podawano inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy,	Pacjentka, która jest w ciąży, lub planuje w najbliższym czasie zajście w ciążę lub karmi piersią powinna poinformować o tym lekarza. Jeśli pacjentka przyjmuje Apselan Plus, a dowiedziała się, że jest w ciąży powinna zaprzestać przyjmowanie produktu i udać się do lekarza w celu modyfikacji leczenia.

	zgłaszano zwiększone występowanie różnych wad rozwojowych, w tym układu krążenia.	
Zaburzenia czynności nerek	Jednoczesne, długotrwałe stosowanie różnych leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna). Do rzadko występujących zaburzeń nerek i dróg moczowych należą obrzęki, natomiast bardzo rzadko: dysuria, zmniejszenie ilości wydalanego moczu, niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy. W przypadku pseudoefedryny, u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek okres półtrwania pseudoefedryny wydłuża się trzykrotnie a klirens ulega obniżeniu o 70%. Podobne zmiany parametrów odnotowano u pacjentów przewlekłe poddawanych zabiegom hemodializy. W wyniku tego następuje akumulacja leku, a przez to zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.	Należy zachować ostrożność u pacjentów u których kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia czynności nerek lub występują ze względu na ryzyko ponownego pojawienia się zaburzeń i dalszego pogorszenia czynności nerek. Należy poinformować lekarza jeśli kiedykolwiek wystąpiły zaburzenia czynności nerek po przyjęciu leków przeciwbólowych. Jeśli pojawią się w trakcie przyjmowania produktu Apselan Plus, należy natychmiast odstawić lek i poinformować o tym lekarza. Przy długotrwałym stosowaniu leków przeciwbólowych należy regularnie monitorować pracę nerek.
Zaburzenia czynności wątroby	Do uszkodzenia wątroby indukowanego ibuprofenem lub innym lekiem z grupy NLPZ dochodzi zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Ponieważ prawie wszystkie dostępne leki z grupy NLPZ mają toksyczny wpływ na wątrobę, wysnuto wniosek, że mają one zdolność uszkadzania tkanki wątroby. Do bardzo rzadko występujących zaburzeń wątroby i dróg żółciowych należą zaburzenia czynności wątroby, szczególnie podczas długotrwałego stosowania. Jeśli występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby u pacjenta, lekarz powinien ustalić dawkowanie indywidualnie.	Lek przeciwwskazany jest u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Należy zachować ostrożność u pacjentów u których występują zaburzenia czynności wątroby. Należy poinformować lekarza o wcześniejszych epizodach związanych z zaburzeniami wątroby po zastosowaniu leków z grupy NLPZ. W przypadku wystąpienia objawów podczas stosowania produktu Apselan Plus należy go natychmiast odstawić i poinformować o tym lekarza.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo
Interakcje z kwasem acetylosalicylowym stosowanym w małych dawkach	Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki antyagregacyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy. Jednoczesne stosowanie kwasu acetylosalicylowego i ibuprofenu nie jest zalecane ze względu na możliwość nasilenia działań niepożądanych. Dane doświadczalne wskazują, że ibuprofen może kompetycyjnie hamować działanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego polegające na hamowaniu agregacji płytek krwi, gdy leki te są podawane jednocześnie. Pomimo braku pewności, czy dane te można ekstrapolować do sytuacji klinicznych, nie można wykluczyć, że regularne, długotrwałe stosowanie ibuprofenu może ograniczać działanie kardioprotekcyjne małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Uważa się, że sporadyczne przyjmowanie ibuprofenu nie ma istotnego znaczenia klinicznego.

VI.2.5. Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Lek ma opracowaną charakterystykę produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz innym zawodom medycznym szczegółowych informacji dotyczących stosowania produktu leczniczego, możliwego ryzyka i zalecanego postępowania w celu jego minimalizacji. Skrócona informacja tego dokumentu w powszechnie stosowanym języku jest dostarczana jako Ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika. Zalecenia zawarte w tej ulotce są rutynowymi zaleceniami w celu zmniejszenia możliwego ryzyka związanego ze stosowaniem leku.

Zatwierdzony tekst charakterystyki produktu leczniczego oraz ulotki dla pacjenta można będzie znaleźć na stronie internetowej władz rejestracyjnych.

Dla tego leku nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń. Informacje podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz w Ulotce dla pacjenta szczegółowo opisują sposób stosowania leku, ryzyko związane z nim i stanowią rutynowe środki minimalizacji ryzyka. Nie ma konieczności planowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie planuje się przeprowadzenia badań bezpieczeństwa i skuteczności dla produktu leczniczego **Apsele Plus** po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy.