

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Paracetamol + Codeine Omega Pharma

VI.1 Elementy do tabel podsumowujących w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym (EPAR)

VI.1.1 Tabela podsumowująca zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa

Streszczenie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa	
Istotne zidentyfikowane ryzyko	Paracetamol. Kodeina 1. Nadwrażliwość. Paracetamol 1. Hepatotoksyczność. Kodeina 1. Toksyczne działanie opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny (w tym wyższe stężenia czynnego metabolitu w mleku kobiecym u osób o ultraszybkim metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6). 2. W przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach może wystąpić uzależnienie od leku. 3. Depresja oddechowa. 4. Ostre zapalenie trzustki u pacjentów po cholecystektomii. 5. Wpływ na ciążę. 6. Podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych i zagrażających życiu reakcji niepożądanych do zgonu włącznie u pacjentów pediatrycznych (w wieku od 0 do 18 lat) poddawanych tonsillektomii i adenoidektomii z powodu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego. 7. Ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów u dzieci w wieku poniżej 12 lat.
Istotne potencjalne zagrożenia	Kodeina 1. Stosowanie u dzieci z upośledzoną czynnością oddechową, co obejmuje zaburzenia nerwowo-mięśniowe, ciężkie zaburzenia kardiologiczne lub oddechowe, zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, mnogie urazy lub rozległe zabiegi operacyjne. 2. Nadużywanie i nieprawidłowe stosowanie leku. 3. Ograniczona zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.
Brakujące informacje	1. Wpływ na płodność. 2. Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

VI. 1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Nie dotyczy.

VI. 1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu

Nie dotyczy.

1.4 Tabela podsumowująca działania mające na celu ograniczenie ryzyka

Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Istotne zidentyfikowane ryzyko		
Nadwrażliwość (Paracetamol, Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną (paracetamol, kodeina, opioidowe leki przeciwbólowe) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Punkt 4.8 Działania niepożądane: Paracetamol Zaburzenia układu immunologicznego: Bardzo rzadko: Anafilaksja. Rzadko: Alergie (bez obrzęku naczynioruchowego).	Nie zaproponowano żadnego
Hepatotoksyczność (Paracetamol)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta dawkę należy zmniejszyć lub wydłużyć odstęp między dawkami. Dorośli: Maksymalna dobową dawką paracetamolu nie powinna przekraczać 2 g w następujących sytuacjach: • Osoby dorosłe lub młodzież o masie ciała poniżej 50 kg • Łagodna do umiarkowanej niewydolność wątroby, zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczka) • Przewlekły alkoholizm • Odwodnienie • Przewlekłe niedożywienie Sposób podawania Nie przekraczać zalecanej dawki dobowej ani określonej liczby dawek ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby.	Nie zaproponowano żadnego

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, aby jednocześnie nie stosowali innych produktów zawierających paracetamol.

W następujących przypadkach paracetamol należy podawać wyłącznie z zastosowaniem szczególnej ostrożności:

- Niewydolność wątrobowokomórkowa (Child-Pugh < 9)
- Przewlekły alkoholizm
- Niewydolność nerek ($GFR \leq 50 \text{ ml/min}$)
- Zespół Gilberta (rodzinna niehemolityczna żółtaczka)
- Jednoczesne stosowanie innych leków wpływających na czynność wątroby
- Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD)
- Niedokrwistość hemolityczna
- Niedobór glutationu
- Odwodnienie
- Przewlekłe niedożywienie

W razie przedawkowania należy niezwłocznie uzyskać poradę medyczną nawet w przypadku dobrego samopoczucia, ponieważ istnieje ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Paracetamol

Paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i dlatego może wchodzić w interakcję z innymi lekami metabolizowanymi w ten sam sposób albo może hamować lub indukować ten szlak metaboliczny, powodując hepatotoksyczność, zwłaszcza w przypadku przedawkowania.

Punkt 4.8 Działania niepożądane Paracetamol

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Bardzo rzadko: Zaburzenia czynności wątroby.

Punkt 4.9 Przeciwwskazania:

Paracetamol

U osoby dorosłej, która przyjęła 10 g paracetamolu lub wyższą dawkę tego leku istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. Przyjęcie 5 g paracetamolu lub wyższej dawki tego leku może prowadzić do uszkodzenia wątroby, jeżeli pacjent jest obciążony innymi czynnikami ryzyka (patrz niżej). Istnieje ryzyko wystąpienia zatrucia paracetamolem, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku, małych dzieci, pacjentów z chorobą wątroby, osób z przewlekłym alkoholizmem lub u pacjentów z przewlekłym niedożywieniem. Przedawkowanie w tych przypadkach może być śmiertelne.

	Objawy Objawami przedawkowania paracetamolu w ciągu pierwszych 24 godzin jest bladość, nudności, wymioty, brak łaknienia i bóle brzucha, ale może też nie być żadnych objawów. Przedawkowanie paracetamolu w czasie pojedynczego podania u osób dorosłych albo dzieci może doprowadzić do wystąpienia martwicy komórek wątroby, co może spowodować całkowitą i nieodwracalną martwicę, skutkującą niewydolnością wątrobowokomórkową, kwasicą metaboliczną i encefalopatią, co z kolei może prowadzić do śpiączki i zgonu. Jednocześnie obserwowano podwyższony poziom transaminaz wątrobowych (AST, ALT), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny oraz podwyższony poziom protrombiny w okresie od 12 do 48 godzin po podaniu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (który zwykle ulega prawidłowej detoksyfikacji przez glutation w przypadku spożycia terapeutycznej dawki paracetamolu) wchodzi w nieodwracalne wiązanie z tkanką wątroby. Obserwowano także zaburzenia rytmu serca i zapalenie trzustki. Czynniki ryzyka: Jeśli pacjent a) Stosuje przez długi okres leczenie karbamazepiną, fenobarbitonem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, zielem dziurawca lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe. Lub	
	b) Regularnie spożywa etanol w ilościach większych niż zalecane. Lub c) Prawdopodobnie cierpi na niedobór glutationu np. cierpi na zaburzenia odżywiania, mukowiscydozę, zakażenie wirusem HIV, niedożywienie, kacheksję. Leczenie W przypadku przedawkowania paracetamolu konieczne jest natychmiastowe leczenie. Mimo braku istotnych objawów we wczesnym okresie pacjentów należy niezwłocznie kierować do szpitala w celu zapewnienia natychmiastowej pomocy medycznej. Należy pobrać próbkę krwi, aby określić początkowe stężenie paracetamolu w osoczu. W przypadku pojedynczego nagłego przedawkowania stężenie paracetamolu w osoczu należy zmierzyć 4 godziny po spożyciu. Należy rozważyć leczenie węglem aktywowanym w przypadku przyjęcia dawki paracetamolu > 150 mg/kg w ciągu 1 godziny. Jak najszybciej należy podać antidotum, N-acetylocysteinę, zgodnie z krajowymi wytycznymi leczenia. Należy wdrożyć leczenie objawowe.	

	Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne Paracetamol Biotransformacja Paracetamol jest metabolizowany przede wszystkim w wątrobie dwoma głównymi szlakami metabolicznymi, w wyniku czego powstają związki sprzężone z kwasem glukuronowym i siarkowym. Ta ostatnia droga może się szybko wysycić w przypadku podawania dawek wyższych od terapeutycznych. Mniej istotny szlak, katalizowany przez cytochrom P 450 (głównie CYP2E1), prowadzi do powstania metabolitu pośredniego (N-acetylo-p-benzochinoiminy), który w normalnych warunkach stosowania ulega szybkiej detoksyfikacji przez glutation i jest eliminowany z moczem po sprzężeniu z cysteiną i kwasem merkapturowym. Natomiast w przypadku poważnego przedawkowania ilość tego toksycznego metabolitu wzrasta.	
Toksyczne działanie opioidów (w tym wyższe stężenia czynnego metabolitu w mleku kobiecym u osób o ultraszybkim metabolizmie z udziałem izoenzymu CYP2D6) (Kodeina).	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dzieci w wieku poniżej 12 lat: Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów w związku ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny. Punkt 4.3 Przeciwwskazania: Pacjenci, w przypadku których wiadomo, że mają wyjątkowo szybki metabolizm CYP2D6. Produkt jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: Kobiety karmiące piersią.	Nie zaproponowano żadnego
	Wszyscy pacjenci pediatryczni (w wieku 0–18 lat) poddawani tonsillektomii i/lub adenoidektomii z powodu obturacyjnego bezdechu sennego ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych i zagrażających życiu reakcji niepożądanych.	

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia lub środki ostrożności dotyczące stosowania:

Kodeina

Metabolizm CYP2D6

Kodeina jest metabolizowana przez enzym wątrobowy CYP2D6 do morfiny będącej jej aktywnym metabolitem. W przypadku, gdy u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, nie zostanie osiągnięty właściwy efekt przeciwbólowy. Według danych szacunkowych wynika, że u 7% populacji kaukaskiej może występować ten niedobór. Niemniej jednak, jeśli u pacjenta występuje nadmierny lub wyjątkowo szybki metabolizm CYP2D6, istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z toksycznością wywołaną opioidami, nawet w zwyczajowo przepisanych dawkach. Następuje szybkie przekształcenie kodeiny w morfinę, skutkując wyższymi niż oczekiwane stężeniami morfiny w surowicy.

Ogólne objawy toksyczności wywołanej opioidami obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy zapaści krążeniowej i oddechowej, mogącej zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach kończącej się zgonem.

Dane szacunkowe na temat występowania wyjątkowo szybkiego metabolizmu w różnych populacjach zostały podsumowane poniżej:

Populacja	Występowanie %
Afrykańska/Etiopska	29%
Afro-amerykańska	3,4% do 6,5%
Azjatycka	1,2% do 2%
Kaukaska	3,6% do 6,5%
Grecka	6,0%
Węgierska	1,9%
Północnoeuropejska	1%-2%

Populacja pediatryczna

	Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym W opublikowanej literaturze znajdują się raporty stwierdzające, że kodeina podawana w okresie pooperacyjnym dzieciom po tonsillektomii i/lub adenoidektomii z powodu obturacyjnego bezdechu sennego powodowała wystąpienie rzadkich, ale zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, także zgonu. Wszystkie dzieci otrzymały kodeinę w dawkach należących do odpowiedniego zakresu dawek, ale potwierdzono, że te dzieci bardzo szybko lub bardzo wszechstronnie metabolizowały kodeinę do morfiny.	
	Dzieci z upośledzeniem czynności oddechowej Nie zaleca się przyjmowania kodeiny przez dzieci, których czynność oddechowa może być upośledzona, co obejmuje zaburzenia neuromięśniowe, ciężkie zaburzenia kardiologiczne lub oddechowe, zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotne urazy lub rozległe zabiegi operacyjne. Czynniki te mogą pogorszyć objawy toksyczności morfiny.	
	Kodeina, podobnie jak inne opioidy, powinna być stosowana ostrożnie u pacjentów z upośledzeniem czynności oddechowej, niedociśnieniem, niedoczynnością tarczycy, urazem głowy albo podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym. Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: <u>Karmienie piersią:</u> Produktu Paracetamol + Codeine Omega Pharma nie należy stosować w czasie karmienia piersią. Przyjmując normalne dawki lecznicze, kodeina i jej aktywny metabolit mogą być obecne w mleku matki w bardzo niskich dawkach i istnieje mało prawdopodobieństwo, aby miały niepożądany wpływ na dziecko karmione piersią. Niemniej jednak, w przypadku pacjentów z wyjątkowo szybkim metabolizmem CYP2D6, w mleku matki mogą się znaleźć wyższe dawki aktywnego metabolitu – morfiny, i w bardzo rzadkich przypadkach mogą wywołać u dziecka objawy toksyczności wywołanej opioidami, która może zakończyć się zgonem.	

Uzależnienie od leku (Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Nie przekraczać zalecanej dawki dobowej ani określonej liczby dawek ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby. Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia lub środki ostrożności dotyczące stosowania: Kodeina Przedłużone regularne stosowanie, o ile nie jest prowadzone pod nadzorem medycznym, może prowadzić do uzależnienia fizycznego oraz psychologicznego i po przerwaniu stosowania może skutkować objawami odstawienia, takimi jak niepokój i rozdrażnienie. Punkt 4.8 Działania niepożądane: Kodeina Działania niepożądane zależą od dawki i metabolizmu u indywidualnego pacjenta. Zaburzenia psychiczne Nieznane: Uzależnienie od leku w przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach. Punkt 4.9 Przedawkowanie Nadużywanie leku, zdefiniowane jako przyjmowanie ilości przekraczających zalecaną dawkę albo przyjmowanie przez dłuższy okres czasu, może prowadzić do uzależnienia fizycznego lub psychologicznego.	Nie zaproponowano żadnego
Depresja oddechowa (Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: Kodeina Produkt jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:	Nie zaproponowano żadnego
	W przypadku depresji oddechowej. Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia lub środki ostrożności dotyczące stosowania: Kodeina Metabolizm CYP2D6 Ogólne objawy toksyczności wywołanej opioidami obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcia i brak apetytu. W ciężkich przypadkach mogą również wystąpić objawy zapaści krążeniowej i oddechowej, mogącej zagrażać życiu, a w bardzo rzadkich przypadkach kończącej się zgonem.	

	Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację Ciąża Stosowanie w okresie ciąży - nie należy stosować. Obejmuje to zastosowanie produktu przez matkę w czasie porodu ze względu na możliwość wywołania przez kodeinę depresji oddechowej u noworodka. Punkt 4.9 Przedawkowanie: Kodeina Objawy W pierwszej fazie przedawkowanie kodeiny powoduje nudności i wymioty. Następnie może się rozwinąć depresja ośrodkowego układu nerwowego, w tym depresja oddechowa, ale raczej nie będzie poważna, o ile pacjent nie przyjął jednocześnie innych leków uspokajających albo alkoholu lub jeżeli przedawkowanie nie jest zbyt duże.	
Ostre zapalenie trzustki (u pacjentów z obecnością cholecystektomii w wywiadzie) (Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia lub środki ostrożności dotyczące stosowania: Kodeina Pacjenci, u których wykonano cholecystektomię, powinni skonsultować się lekarzem przed przyjęciem tego produktu, ponieważ u niektórych pacjentów może wystąpić ostre zapalenie trzustki. Punkt 4.8 Działania niepożądane: Kodeina Zaburzenia żołądka i jelit: Nieznane: Ostre zapalenie trzustki (u pacjentów z obecnością cholecystektomii w wywiadzie).	Nie zaproponowano żadnego
Wpływ na ciążę (Kodeina).	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Należy unikać stosowania w okresie ciąży, chyba że lek zostanie przepisany przez lekarza. Obejmuje to zastosowanie produktu przez matkę w czasie porodu ze względu na możliwość wystąpienia depresji oddechowej u noworodka. Bezpieczeństwo stosowania paracetamolu-kodeiny podczas ciąży nie zostało określone w odniesieniu do ewentualnego niekorzystnego wpływu na rozwój płodu.	Nie zaproponowano żadnego
Podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych i zagrażających życiu reakcji niepożądanych także zgonu u pacjentów pediatrycznych (w wieku 0–18 lat) poddawanych tonsillektomii	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.3 Przeciwwskazania: Wszyscy pacjenci pediatryczni (w wieku 0–18 lat) poddawani tonsillektomii i/lub adenoidektomii z powodu obturacyjnego bezdechu sennego ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych i zagrażających życiu reakcji niepożądanych.	Nie zaproponowano żadnego

i/lub adenoidektomii z powodu obturacyjnego bezdechu sennego (Kodeina)		
	Punkt 4.6 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym W opublikowanej literaturze znajdują się raporty stwierdzające, że kodeina podawana w okresie pooperacyjnym dzieciom po tonsillektomii i/lub adenoidektomii z powodu obturacyjnego bezdechu sennego powodowała wystąpienie rzadkich, ale zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, także zgonu (patrz również punkt 4.3). Wszystkie dzieci otrzymały kodeinę w dawkach należących do odpowiedniego zakresu dawek, ale potwierdzono, że te dzieci bardzo szybko lub bardzo wszechstronnie metabolizowały kodeinę do morfiny.	
Ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów u dzieci w wieku poniżej 12 lat (Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów w związku ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny.	Nie zaproponowano żadnego
Istotne potencjalne zagrożenia:		
Stosowanie u dzieci z upośledzoną czynnością oddechową, co obejmuje zaburzenia neuromięśniowe, ciężkie zaburzenia kardiologiczne lub oddechowe, zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotne urazy lub rozległe zabiegi operacyjne (Kodeina).	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Nie zaleca się przyjmowania kodeiny przez dzieci, których czynność oddechowa może być upośledzona, co obejmuje zaburzenia neuromięśniowe, ciężkie zaburzenia kardiologiczne lub oddechowe, zakażenia górnych dróg oddechowych lub płuc, wielokrotne urazy lub rozległe zabiegi operacyjne. Czynniki te mogą pogorszyć objawy toksyczności morfiny.	Nie zaproponowano żadnego
Nadużywanie i nieprawidłowe stosowanie leku (Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL:	Nie zaproponowano żadnego

	Punkt 4.4 – Specjalne ostrzeżenia lub środki ostrożności dotyczące stosowania: Kodeina Przedłużone regularne stosowanie, o ile nie jest prowadzone pod nadzorem medycznym, może prowadzić do uzależnienia fizycznego oraz psychicznego i po przerwaniu stosowania może skutkować objawami odstawienia, takimi jak niepokój i rozdrażnienie. Punkt 4.8 Działania niepożądane: Kodeina Działania niepożądane zależą od dawki i metabolizmu u indywidualnego pacjenta. Zaburzenia psychiczne Nieznane: Uzależnienie od leku w przypadku przedłużonego stosowania kodeiny w wyższych dawkach.	
	Punkt 4.9 Przedawkowanie Nadużywanie leku, zdefiniowane jako przyjmowanie ilości przekraczających zalecaną dawkę albo przyjmowanie przez dłuższy okres czasu, może prowadzić do uzależnienia fizycznego lub psychicznego.	
Ograniczona zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn (Kodeina).	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn: W przypadku zaobserwowania zawrotów głowy lub sedacji pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.	Nie zaproponowano żadnego
Brakujące informacje:		
Wpływ na płodność (Paracetamol, Kodeina)	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację: Płodność Nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu na płodność.	Nie zaproponowano żadnego
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat (Paracetamol, Kodeina).	Informacje dotyczące bezpieczeństwa w ChPL: Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Kodeiny nie należy stosować u dzieci w wieku do 12 lat ze względu na ryzyko wystąpienia toksycznego działania opioidów w związku ze zmiennym i nieprzewidywalnym metabolizmem kodeiny do morfiny.	Nie zaproponowano żadnego

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Paracetamol+Codeine Omega Pharma przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Szacuje się, że na całym świecie 1 na 5 dorosłych osób cierpi z powodu bólu, a u kolejnej 1 na 10 osób co roku rozpoznaje się ból przewlekły. Ból dotyczy całych populacji, niezależnie od wieku, płci, dochodów, rasy/pochodzenia etnicznego czy regionu geograficznego. Może on mieć charakter ostry, przewlekły lub przerywany, lub może stanowić połączenie wszystkich tych rodzajów bólu. W dużym badaniu ankietowym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii, Francji, Hiszpanii, w Niemczech i we Włoszech 22,5% uczestników zgłosiło silny ból, 59,2% - ból o nasileniu umiarkowanym, a 18,1% ból o nasileniu łagodnym.ⁱⁱ Cztery główne przyczyny bólu to nowotwory, choroba zwyrodnieniowa stawów i reumatoidalne zapalenie stawów, operacje i urazy oraz dolegliwości ze strony kręgosłupa. Ból ma liczne poważne następstwa, do których należą, między innymi: depresja, niezdolność do pracy, zakłócenie relacji towarzyskich/społecznych i myśli samobójcze.ⁱ W badaniu oceniającym występowanie bólu u dzieci hospitalizowanych w USA częstość występowania bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w trakcie pobytu dziecka w szpitalu wyniosła 27%. Częstość występowania bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u nastolatków i niemowląt była wyższa (odpowiednio 38% i 32%) niż u dzieci z pośredniej grupy wiekowej (17%).ⁱⁱⁱ

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Składniki czynne leku, paracetamol i kodeina, są szeroko stosowane. Preparaty złożone zawierające paracetamol i kodeinę stosuje się w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w przypadku nieskuteczności słabszych leków przeciwbólowych. Paracetamol należy do grupy leków zwanych analgetykami (lekami przeciwbólowymi). Analgetyki stosuje się do znoszenia bólu. Jest to także lek przeciwgorączkowy - umożliwia on obniżenie temperatury ciała. Kodeina również należy do grupy leków zwanych analgetykami. Jej działanie polega na uśmierzaniu bólu i odpowiedzi emocjonalnej na ból.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak.

VI. 2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Alergia (nadwrażliwość) (Paracetamol, Kodeina)	Po zastosowaniu produktu mogą wystąpić reakcje alergiczne, które mogą mieć ciężki przebieg, jak wysypka skórna lub świąd, czasem z obrzękiem ust lub twarzy albo zadyszką.	Nie można im całkowicie zapobiec. Nie zawsze można przewidzieć pierwszą reakcję alergiczną. Należy unikać stosowania produktu u pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na paracetamol, kodeinę, inne opioidowe leki przeciwbólowe lub którykolwiek ze składników produktu.
Hepatotoksyczność (uszkodzenie wątroby) (Paracetamol)	Przyjęcie zbyt wysokiej dawki paracetamolu może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność).	Pacjenci powinni przyjmować te produkty w ramach doraźnego leczenia, w dawkach zalecanych (co najwyżej przez trzy dni), zgodnie z treścią ulotki lub zaleceniem lekarza lub farmaceuty.

Działania toksyczne kodeiny (Kodeina)	Kodeina jest przekształcana w morfinę w wątrobie za pomocą enzymu. Morfina jest substancją zapewniającą uśmierzenie bólu. U niektórych osób występuje inny wariant tego enzymu, co sprawia, że u różnych osób występuje różne działanie. U niektórych osób morfina nie jest produkowana lub jest produkowana w bardzo małych ilościach i w takim przypadku nie będzie miała wystarczającego działania przeciwbólowego. U innych osób istnieje większe prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich działań niepożądanych ze względu na duże ilości produkowanej morfiny.	Należy przerwać przyjmowanie leku i zasięgnąć natychmiastowej porady lekarskiej w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z następujących działań niepożądanych: wolnego lub płytkiego oddechu, splątania, senności, zwężenia źrenic, nudności lub wymiotów, zaparcia, braku apetytu.
Uzależnienie od leku (Kodeina)	Ten lek zawiera kodeinę, która może powodować uzależnienie w przypadku ciągłego stosowania przez ponad 3 dni. Mogą wtedy wystąpić objawy z odstawienia po przerwaniu przyjmowania leku.	Pacjenci powinni przyjmować te produkty w ramach doraźnego leczenia, w dawkach zalecanych
Depresja oddechowa (Kodeina)	Leki te mogą powodować zwolnienie lub spłycenie oddechu ze względu na zawartość kodeiny.	Należy unikać stosowania tych produktów u pacjentów cierpiących na zaburzenia układu oddechowego i u pacjentów z depresją oddechową w wywiadzie.
Zapalenie trzustki (Kodeina)	Ten lek zawiera kodeinę, która może spowodować zapalenie trzustki u pacjentów, którym uprzednio usunięto pęcherzyk żółciowy (po cholecystektomii). Zapalenie trzustki powodowane jest przez skurcz przewodów żółciowych.	Unikanie stosowania produktu u pacjentów po cholecystektomii.
Wpływ na ciążę (Kodeina)	Kodeina może spowodować depresję oddechową u noworodka.	Unikanie stosowania produktu w czasie porodu.
Ciężkie reakcje niepożądane u dzieci (w wieku od 0 do 18 lat), którym usuwano migdałki podniebienne lub migdałek gardłowy z powodu obturacyjnego bezdechu sennego (Kodeina)	Istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu reakcji niepożądanych u dzieci (w wieku od 12 do 18 lat), którym usuwano migdałki podniebienne lub migdałek gardłowy z powodu zespołu obturacyjnego bezdechu sennego.	Unikanie stosowania produktu w tych sytuacjach.
Działania toksyczne u dzieci w wieku poniżej 12 lat (Kodeina)	Istnieje ryzyko wystąpienia działań toksycznych z powodu nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny.	Unikanie stosowania produktu w tej populacji.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje
--------	---------------------

Stosowanie u dzieci z zaburzeniami układu oddechowego (Kodeina)	Nie zaleca się stosowania kodeiny u dzieci z zaburzeniami układu oddechowego, które mogą spotęgować objawy toksycznego działania leku.
Nadużywanie i nieprawidłowe stosowanie leku (Kodeina)	Przedłużone regularne stosowanie, o ile nie jest prowadzone pod nadzorem medycznym, może prowadzić do uzależnienia fizycznego oraz psychologicznego i po przerwaniu stosowania może skutkować objawami odstawienia, takimi jak niepokój i rozdrażnienie.
Ograniczona zdolność bezpiecznego prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn (Kodeina).	Kodeina może powodować zawroty głowy lub sedację, dlatego pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Wpływ na płodność	Nie ma dostępnych danych na temat wpływu produktu na płodność.
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 12 lat	Nie można ustalić bezpieczeństwa produktu z powodu zmiennego i nieprzewidywalnego metabolizmu kodeiny do morfiny w tej grupie pacjentów.

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

Każdy lek posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której lekarz, farmaceuta i inny fachowy pracownik ochrony zdrowia może znaleźć szczegółowe informacje na temat sposobu stosowania danego leku oraz na temat zagrożeń i zaleceń dotyczących sposobu ich minimalizacji. Skrócona i napisana w sposób odpowiedni dla przeciętnego pacjenta wersja charakterystyki produktu leczniczego dostępna jest w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki wymieniane w tych dokumentach określone są mianem rutynowych aktywności minimalizujących ryzyko.

W przypadku tego leku nie obowiązują żadne dodatkowe aktywności minimalizujące ryzyko.

Rutynowe monitorowanie niepożądanych działań produktów powinno być wystarczające do celów monitorowania ryzyka po wprowadzeniu leku do obrotu.

VI. 2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.