

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Solpadeine MAX (*Paracetamolum + Coffeinum + Codeini phosphas hemihydricus*)

Niniejszy dokument stanowi podsumowanie planu zarządzania ryzykiem (RMP) dla wszystkich produktów spółki Perrigo zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę, dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EEA) i w Wielkiej Brytanii (UK). Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę.

Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) i ulotka dla pacjenta dla produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę zawierają istotne informacje dla personelu medycznego i pacjentów dotyczące sposobu stosowania produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkty zawierające paracetamol, kofeinę i kodeinę są stosowane w leczeniu bólu o umiarkowanym nasileniu, w tym bólu głowy (w tym migreny i napięciowego bólu głowy), bólu mięśni, bólu pleców, bolesnego miesiączkowania, bólu gardła, bólów mięśniowo-szkieletowych i reumatycznych, rwy kulszowej, bólu związanego z zapaleniem zatok, neuralgii, gorączki i bólu po szczepieniu, bólu po zabiegach stomatologicznych/ekstrakcji zębów, bólu zębów i bólu w przebiegu choroby zwyrodnieniowej kości i stawów; a także w łagodzeniu gorączki oraz dolegliwości związanych z przeziębieniem z gorączką (pełne wskazania podano w CHPL). Paracetamol, kofeina i kodeina zawarte w tych produktach są substancjami czynnymi. Produkty te podaje się doustnie.

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

Istotne ryzyka produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę, wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia zidentyfikowanego ryzyka związanego z produktami leczniczymi to na przykład:

- 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 pacjentów i osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Kategoria dostępności leku – sposób uzyskania leku przez pacjenta (np. na receptę czy bez recepty) może pomóc w zminimalizowaniu ryzyka związanego ze stosowaniem leku.

Wszystkie te działania to *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, włącznie z oceną PSUR, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią *rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii*.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę 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 produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę. 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 został 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	Hepatotoksyczność po zastosowaniu dawek terapeutycznych (paracetamol).
Istotne potencjalne ryzyka	Brak
Brakujące informacje	Brak

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność po zastosowaniu dawek terapeutycznych (paracetamol)	
Dowody na związek ryzyka z lekiem	Paracetamol jest najczęstszą przyczyną ostrej polekowej niewydolności wątroby. Hepatotoksyczność występująca po zastosowaniu paracetamolu typowo koreluje z wysokimi dawkami paracetamolu, które przekraczają zalecaną dawkę maksymalną [Gerriets, 2021]. W szczególności dawki paracetamolu przekraczające 150 mg/kg/dobę mogą powodować poważne działania toksyczne. Chociaż dawki w przedziale 75-150 mg/kg rzadko powodują skutki toksyczne, uważa się, że w ich rozwoju istotną rolę odgrywają czynniki indywidualne [Palipane, 2015]. Uszkodzenia wątroby obserwowano również u pacjentów przyjmujących paracetamol przewlekłe [Gerriets, 2021]. Objawy toksyczności paracetamolu mogą nie być widoczne natychmiast po ostrym przedawkowaniu leku [Schilling, 2010], a rokowanie pacjenta zależy od wczesnego rozpoznania [Agrawal, 2021]. Paracetamol może spowodować lub nasilić uszkodzenia nerek u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby [Imani, 2014; Hiragi, 2018]. Inne istotne i niepokojące komplikacje w kontekście przepisywania leków przeciwbólowych pacjentom z marskością wątroby wynikają z ryzyka wywołania encefalopatii wątrobowej, nadciśnienia wrotnego i krwawienia z przewodu pokarmowego. Ponadto, ze względu na zmieniony metabolizm i farmakokinetykę leków u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby, istnieje również zwiększone ryzyko nadmiernej sedacji, niewystarczającej sedacji i zaparć w przypadku leczenia opioidami [Imani, 2014].
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu obejmują: • Niewydolność nerek ($GFR \leq 50$ ml/min) • Niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) • Niedokrwistość hemolityczną • Niedobór glutationu • Odwodnienie • Przewlekłe niedożywienie

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność po zastosowaniu dawek terapeutycznych (paracetamol)	
	• Pacjenci z przewlekłą chorobą alkoholową lub pacjenci leczeni barbituranami mogą być bardziej podatni na toksyczne działanie paracetamolu w przypadku jego przedawkowania [Schilling, 2010]. • Niedożywienie [Schilling, 2010]. • Jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy CYP450 [Schilling, 2010] i jednoczesne leczenie produktami leczniczymi wpływającymi na czynność wątroby. • Pacjenci z ciężką lub zdekompensowaną chorobą wątroby lub zespołem Gilberta (rodzinna żółtaczka niehemolityczna), zwłaszcza jeśli są niedożywieni, nie jedzą lub ich sucha masa ciała jest niższa niż 50 kg [Hayward, 2016]. • Dzieci, szczególnie u dzieci poniżej 2 roku życia, które przyjmowały paracetamol w dawce 90 mg/kg/dobę lub wyższej przez ponad 1 dzień i które są ostro niedożywione i odwodnione w wyniku wymiotów, biegunki lub obniżonej podaży płynów i składników odżywczych [Kanabar, 2017]. • Pacjenci w podeszłym wieku z zespołem kruchości [Conaghan, 2019] oraz osoby w podeszłym wieku, dorośli i młodzież o masie ciała poniżej 50 kg. • Przedawkowanie paracetamolu [Wong, 2017], w tym przewlekłe przyjmowanie paracetamolu [Gerriets, 2021]. Uszkodzenie wątroby po dawkach terapeutycznych paracetamolu przedstawiono w kilku opisach przypadków, ale u tych pacjentów występowały jednocześnie schorzenia/stany potencjalnie przyczyniające się do uszkodzenia wątroby, takie jak bezobjawowe zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, znaczne spożycie alkoholu (ponad 50 g dziennie) i/lub poszczenie i zaburzenia odżywiania [Sabate, 2011]. Dawka progowa dla toksyczności paracetamolu może być różna dla poszczególnych osób i może zależeć od czynników genetycznych i środowiskowych [Sabate, 2011].
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Referencyjne informacje firmy o bezpieczeństwie leku (ang.: Company Core Safety Information; CCSI) (informacje dotyczące bezpieczeństwa, które znajdują odzwierciedlenie we wszystkich dokumentach ChPL i ulotkach informacyjnych dla pacjenta w UE objęte niniejszym RMP) – Punkt 4.8. ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX, tabletki rozpuszczalne, paracetamol 500 mg, półwodny fosforan kodeiny 12,8 mg, kofeina 30 mg (zwanego dalej Solpadeine MAX) (numer procedury: IE/H/1036/001/DC) – punkt 4.8, punkt 4.2 CCSI i ChPL produktu Solpadeine MAX, gdzie stwierdzono, że pacjenci w podeszłym wieku (zwłaszcza pacjenci z zespołem kruchości lub unieruchomieni) mogą wymagać obniżenia dawki lub częstotliwości dawkowania, a pacjenci, u których rozpoznano upośledzenie czynności nerek lub wątroby lub zespół Gilberta, muszą zasięgnąć porady lekarskiej przed przyjęciem tego leku (należy obniżyć dawkę lub wydłużyć przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami). Te punkty zawierają ostrzeżenie, że nie należy przekraczać zalecanej dawki dobowej z powodu ryzyka uszkodzenia wątroby. Ponadto w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX zaleca się nie przekraczać 2 g paracetamolu w sytuacjach szczególnego ryzyka (np. masa ciała poniżej 50 kg, niewydolność wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, zespół Gilberta, przewlekły alkoholizm, odwodnienie i przewlekłe niedożywienie), o ile lekarz nie zaleci inaczej. Punkt 4.4 CCSI i ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX, gdzie przedstawiono czynniki ryzyka związane z uszkodzeniem wątroby na skutek przyjmowania paracetamolu. Ponadto w punkcie 4.4 ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX opisano występowanie hepatotoksyczności po zastosowaniu dawek terapeutycznych paracetamolu oraz zamieszczono ostrzeżenie dotyczące jednoczesnego stosowania tego produktu z lekami indukującymi enzymy wątrobowe oraz jego stosowania w warunkach, które mogą predysponować do niedoboru glutationu.

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność po zastosowaniu dawek terapeutycznych (paracetamol)	
	Punkt 4.5 CCSI i ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX, gdzie zaznaczono, że paracetamol jest metabolizowany w wątrobie, a zatem mogą wystąpić interakcje z innymi lekami metabolizowanymi w tym samym szlaku oraz zaburzenia tego szlaku metabolicznego prowadzące do hepatotoksyczności, zwłaszcza w przypadku przedawkowania produktu. Punkt 4.9 CCSI i ChPL produktu leczniczego Solpadeine MAX, gdzie przedstawiono informacje na temat czynników ryzyka uszkodzenia wątroby oraz podano opis objawów przedawkowania i jego leczenia. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka: Brak.

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 produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę.

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

Nie są wymagane żadne badania dotyczące produktów zawierających paracetamol, kofeinę i kodeinę.