

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu leczniczego Coldrex Complex Grip (paracetamol/guaifenesinum/phenylephrini hydrochloridum).

W niniejszym dokumencie przedstawiono streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*) dla produktu leczniczego Coldrex Complex Grip w postaci doustnej, zawierającego paracetamol/gwajafenezynę/chlorowodorek fenylefryny. W Planie Zarządzania Ryzykiem wyszczególniono informacje o ważnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu, oraz to jak można je zminimalizować i w jaki sposób uzyskać więcej informacji na temat zagrożeń i wątpliwości (brakujące informacje).

Wszelkie istotne informacje dla pracowników ochrony zdrowia i pacjentów, dotyczące stosowania produktu leczniczego Coldrex Complex Grip zostały zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) oraz Ulotce dołączonej do opakowania.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Coldrex Complex Grip jest zarejestrowany do krótkotrwałego łagodzenia objawów przeziębienia i grypy, w tym bólów, bólu głowy, nieżytu nosa, bólu gardła, dreszczy i gorączki oraz do łagodzenia mokrego kaszlu (patrz ChPL pełne wskazanie). Zawiera paracetamol, gwajafenezynę i chlorowodorek fenylefryny jako substancje czynne i jest podawany doustnie.

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

Poniżej przedstawiono informacje o istotnych ryzykach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Coldrex Complex Grip w podaniu doustnym, a także środki mające na celu zminimalizowanie tych ryzyk, oraz proponowane działania mające na celu poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem tego produktu.

Środkami mającymi na celu zminimalizowanie ryzyka zidentyfikowanego dla produktów leczniczych mogą być:

- Szczegółne informacje, takie jak ostrzeżenia, środki ostrożności i porady dotyczące prawidłowego stosowania, zawarte w ulotce dla pacjenta i ChPL skierowane do pacjentów i pracowników ochrony zdrowia.
- Ważne informacje umieszczone na opakowaniu leku.
- Zatwierdzona wielkość opakowania — ilość leku w opakowaniu jest dobrana tak, aby zapewnić prawidłowe stosowanie leku.
- Status prawny leku — sposób, w jaki lek jest dostarczany pacjentowi (np. na receptę lub bez) może pomóc zminimalizować ryzyko.

Razem, środki te stanowią *rutynowe środki minimalizacji ryzyka*.

II.A Lista istotnych zagrożeń oraz brakujących informacji

Istotne zagrożenia związane ze stosowaniem produktu leczniczego Coldrex Complex Grip w podaniu doustnym to zagrożenia, które wymagają specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania ryzyka, tak aby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne zagrożenia mogą być zidentyfikowane lub potencjalne. Zidentyfikowane zagrożenia to takie, co do których istnieje wystarczający dowód na związek ze stosowaniem produktów leczniczych. Potencjalne zagrożenie określa się na podstawie dostępnych danych wskazujących, że możliwy jest związek ze stosowaniem tego leku, ale związek ten nie został jeszcze ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego, których obecnie brakuje i które należy zebrać (np. o długotrwałym stosowaniu leku);

Lista istotnych ryzyk i brakujących informacji	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	Hepatotoksyczność (paracetamol)
Istotne potencjalne ryzyka	Brak.
Brakujące informacje	Brak.

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Istotne zidentyfikowane ryzyko: Hepatotoksyczność (paracetamol)	
Dowody łączące stosowanie produktu leczniczego z ryzykiem	Paracetamol jest najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby związaną z przyjmowaniem leków. Hepatotoksyczność występująca przy stosowaniu paracetamolu zazwyczaj koreluje z wysokimi dawkami paracetamolu, przekraczającymi zalecaną dawkę maksymalną [Gerriets, 2020]. W szczególności dawki paracetamolu większe niż 150 mg/kg/24 godziny mogą powodować poważną toksyczność. Chociaż dawki 75-150 mg/kg rzadko powodują toksyczność, uważa się, że poszczególne czynniki odgrywają istotną rolę w jej rozwoju [Palipane, 2015]. Uszkodzenie wątroby zaobserwowano również u pacjentów z przewlekłym dawkowaniem paracetamolu [Gerriets, 2020]. Objawy toksyczności paracetamolu mogą nie być widoczne natychmiast po przyjęciu zbyt dużej dawki [Schilling, 2010], a rokowanie pacjenta zależy od wczesnej diagnozy [Agrawal, 2020]. Paracetamol może indukować lub nasilać uszkodzenie nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby [Imani, 2014; Hiragi, 2018]. Inne ważne i niepokojące powikłania przy przepisywaniu 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 leków i farmakokinetykę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, istnieje również zwiększone ryzyko nadmiernej sedacji, niedostatecznej sedacji i zaparć wywołanych opioidami [Imani, 2014].
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki ryzyka hepatotoksyczności paracetamolu: • Osoby z przewlekłą chorobą alkoholową lub pacjenci leczenia barbituranami mogą być bardziej podatni na toksyczność związaną z przedawkowaniem paracetamolu [Schilling, 2010]. • Niedożywienie [Schilling, 2010]. • Jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy CYP450 [Schilling, 2010]. • Pacjenci z ciężką lub niewyrównaną chorobą wątroby, szczególnie jeśli są niedożywieni, nie jedzą lub mają masę ciała poniżej 50 kg [Hayward, 2016]. • Dzieci, zwłaszcza dzieci w wieku poniżej 2 lat, które przyjmowały paracetamol w dawce 90 mg/kg/dobę lub więcej przez dłużej niż 1 dzień i które są dotkliwie niedożywione i odwodnione w wyniku wymiotów, biegunki lub zmniejszonej ilości płynów i spożycia składników odżywczych [Kanabar, 2017]. • Słabi starsi pacjenci [Conaghan, 2019]. • Przedawkowanie paracetamolu [Wong, 2017], w tym przewlekłe dawkowanie paracetamolu [Gerriets, 2020]. Uszkodzenie wątroby po terapeutycznych dawkach paracetamolu zostało opisane w kilku przypadkach, ale pacjenci mieli współistniejące, potencjalnie przyczyniające się stany, takie jak bezobjawowe zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), zakażenie wirusem

	zapalenia wątroby typu B lub C, duże spożycie alkoholu (ponad 50 g dziennie) i/lub głódzenie i zaburzenia odżywiania [Sabaté, 2011]. Dawka progowa dla toksyczności paracetamolu może być różna u poszczególnych osób i może zależeć od czynników genetycznych i środowiskowych [Sabaté, 2011].
Środki minimalizacji ryzyka	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka ChPL punkt 4.8. Ulotka dla Pacjenta punkt 4. Punkt 4.2 ChPL zawiera informacje o szczególnych grupach pacjentów (osoby w podeszłym wieku i pacjenci, u których zdiagnozowano zaburzenia czynności nerek), które mogą wymagać zmniejszenia dawki oraz zawiera rekomendacje dla szczególnych grup pacjentów (osoby z zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami czynności wątroby lub zespołem Gilberta) aby przez zażyciem tego produktu zasięgnąć porady lekarza. Ponadto wskazano, że maksymalna dzienna dawka paracetamolu nie powinna przekraczać 60 mg/kg/dobę (maksymalnie 2 g na dobę) w następujących sytuacjach, o ile nie zaleci lekarz: odwodnienie, niedożywienie i przewlekły alkoholizm. Punkt 4.4 ChPL, w którym stwierdza się, że produkt ten należy podawać ze szczególną ostrożnością pacjentom z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, niewydolnością komórek wątroby, przewlekłym alkoholizmem, niewydolnością nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej (GFR) <50 ml/min), zespołem Gilberta (rodzinna żółtaczka hemolityczna), podczas jednoczesnego stosowanie produktów leczniczych wpływających na czynność wątroby, niedobór dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej, niedobór glutationu, odwodnienie, przewlekłe niedożywienie oraz u osób w podeszłym wieku, dorosłych i młodzieży o masie ciała poniżej 50 kg. Podstawowa

	choroba wątroby zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby związanego z paracetamolem. Ryzyko przedawkowania jest większe u osób z alkoholową chorobą wątroby bez marskości. Punkt 4.4 ChPL, w którym stwierdza się, że należy odradzić pacjentom jednoczesne przyjmowanie innych produktów zawierających paracetamol, leków obkurczających naczynia krwionośne lub leków na przeziębienie i grypę. W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, ze względu na ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby. Punkt 4.4 ChPL, w którym stwierdza się, że przypadki hepatotoksyczności wywołanej paracetamolem, w tym przypadki śmiertelne, były zgłaszane u pacjentów przyjmujących paracetamol w dawkach mieszczących się w zakresie terapeutycznym. Przypadki te zgłaszano u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka hepatotoksyczności, w tym małą masą ciała (<50 kg), zaburzeniami czynności nerek i wątroby, przewlekłym alkoholizmem, jednoczesnym przyjmowaniem leków hepatotoksycznych oraz w ostrym i przewlekłym niedożywieniu (niskie rezerwy wątrobowego glutationu). Paracetamol należy podawać ostrożnie pacjentom z tymi czynnikami ryzyka. Zaleca się również ostrożność u pacjentów leczonych jednocześnie lekami indukującymi enzymy wątrobowe oraz w stanach, które mogą predysponować do niedoboru glutationu. Dawki paracetamolu należy oceniać w klinicznie odpowiednich odstępach czasu, a pacjentów należy monitorować pod kątem pojawienia się nowych czynników ryzyka hepatotoksyczności, które mogą uzasadniać dostosowanie dawki. Ulotka dla Pacjenta, rozdział 2, gdzie stwierdza się, że pacjenci powinni skonsultować się z lekarzem przed użyciem produktu, jeśli występują u nich problemy z wątrobą lub nerkami, mają niedowagę, są niedożywieni lub regularnie piją alkohol, ponieważ może to zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby. Pacjenci mogą potrzebować zmniejszyć ilość przyjmowanego paracetamolu lub całkowicie zrezygnować z używania tego produktu. Punkt 4.5 ChPL, w którym stwierdza się, że paracetamol jest metabolizowany w wątrobie i dlatego może wchodzić w interakcje z innymi lekami o tym samym szlaku metabolicznym lub może hamować lub indukować tę drogę, powodując hepatotoksyczność, szczególnie w przypadku przedawkowania.
--	---

	Punkt 4.5 ChPL, w którym stwierdza się, że alkohol może nasilać hepatotoksyczność paracetamolu, szczególnie po przedawkowaniu, i należy unikać spożywania go podczas leczenia tym lekiem. Punkt 4.9 ChPL, w którym stwierdza się, że przedawkowanie paracetamolu podanego w pojedynczej dawce u dorosłych lub dzieci może wywołać całkowitą i nieodwracalną martwicę komórek wątroby, prowadzącą do niewydolności wątroby, kwasicy metabolicznej i encefalopatii, co może prowadzić do śpiączki i śmierci. Jednocześnie obserwuje się zwiększone poziomy transaminaz wątrobowych (aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (ALT)), dehydrogenazy mleczanowej i bilirubiny wraz ze zwiększonym poziomem protrombiny, który może pojawić się po 12 do 48 godzin po podaniu. Uszkodzenie wątroby jest prawdopodobne u osób dorosłych, które przyjęły więcej niż zalecane ilości paracetamolu. Uważa się, że nadmierne ilości toksycznego metabolitu (zwykle odpowiednio detoksykowanego przez glutation w normalnych dawkach paracetamolu) wiążą się nieodwracalnie z tkanką wątroby. Punkt 4.9 ChPL, w którym stwierdza się, że czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby spowodowane toksycznością paracetamolu obejmują długotrwałe leczenie karbamazepiną, fenobarbitem, fenytoiną, prymidonem, ryfampicyną, ziołem dziurawca lub innymi lekami indukującymi enzymy wątrobowe; regularne spożywanie etanolu w ilościach przekraczających zalecane; oraz pacjenci, u których istnieje prawdopodobieństwo niedoboru glutationu, np. zaburzenia odżywiania, mukowiscydoza, zakażenie wirusem HIV, głód, kacheksja. Punkt 4.9 ChPL, w którym stwierdza się, że w przypadku przedawkowania paracetamolu zasadnicze znaczenie ma natychmiastowe leczenie. Pomimo braku istotnych wczesnych objawów, pacjentów należy pilnie skierować do szpitala w celu uzyskania natychmiastowej pomocy lekarskiej. Postępowanie powinno być zgodne z ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. Leczenie węglem aktywowanym należy rozważyć, jeśli przedawkowanie paracetamolu zostało przyjęte w ciągu jednej godziny. Stężenie paracetamolu w osoczu należy zmierzyć cztery godziny lub później po spożyciu (wcześniejsze stężenia są niewiarygodne). Leczenie N-acetylocysteiną można stosować do 24 godzin po przyjęciu paracetamolu, jednak maksymalny efekt ochronny uzyskuje się do 8 godzin po przyjęciu. Po tym czasie skuteczność antidotum gwałtownie
--	---

	spada. W razie potrzeby pacjentowi należy podać dożylnie N-acetylocysteinę, zgodnie z ustalonym schematem dawkowania. Jeśli wymioty nie stanowią problemu, doustna metionina może być odpowiednią alternatywą dla obszarów oddalonych, poza szpitalem. Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka Brak
--	--

II.C Przewidywany plan rozwoju po wydaniu pozwolenia na wprowadzenie do obrotu

II.C.1 Badania będące warunkiem wydania pozwolenia na dopuszczenia do obrotu

Brak badań będących warunkiem dopuszczenia do obrotu oraz brak zobowiązań dla produktu leczniczego Coldrex Complex Grip w podaniu doustnym.

II.C.2 Inne badania po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Brak wymaganych badań dla produktu leczniczego Coldrex Complex Grip w podaniu doustnym .