

Part VI Sažetak plana upravljanja rizikom

Sažetak plana upravljanja rizikom za lijek Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule (paracetamol, gvaifenezin, fenilefrinklorid)

Ovo je sažetak plana upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan*, RMP) za lijek Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule (paracetamol, gvaifenezin, fenilefrinklorid). Plan upravljanja rizikom (RMP) opisuje važne rizike lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule, načine kako se oni mogu minimizirati te kako se mogu prikupiti dodatne informacije o rizicima i informacijama koje nedostaju lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule.

Sažetak opisa svojstava lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule i uputa o lijeku pružaju temeljne informacije zdravstvenim radnicima i bolesnicima o tome kako se lijek Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule (paracetamol, gvaifenezin, fenilefrinklorid) treba primjenjivati.

I. Lijek i za što se primjenjuje

Lijek Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule je odobren za kratkotrajno olakšanje simptoma prehlade i gripe, uključujući blage do umjerene bolove, glavobolju, začepljen nos i bolno grlo, zimicu i vrućicu, te za ublažavanje produktivnog kašlja (vidjeti sažetak opisa svojstva lijeka za cjeloviti opis indikacije(a)). Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule sadrži paracetamol, gvaifenezin i fenilefrinklorid kao djelatne tvari i primjenjuje se kroz usta.

II. Rizici povezani s lijekom i aktivnosti za njihovu minimizaciju i/ili daljnju karakterizaciju

Važni rizici lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule zajedno s mjerama za njihovu minimizaciju i predloženim studijama za daljnju karakterizaciju rizika lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule opisani su u nastavku.

Mjere za minimizaciju identificiranih rizika lijeka mogu biti:

- Određene informacije poput upozorenja, mjera opreza i uputa za ispravnu primjenu u uputi o lijeku namijenjenoj za bolesnike i u sažetku opisa svojstava lijeka namijenjenom za zdravstvene radnike
- Određene informacije na pakiranju lijekova
- Odobrene veličine pakiranja lijeka (količina lijeka u pakiranju je određena kako bi se osiguralo ispravna primjena lijeka)
- Način propisivanja lijeka (način kako se lijek propisuje i izdaje bolesnicima (na recept ili bez recepta) koristi se u minimizaciji rizika lijeka).

Prethodno opisane mjere se nazivaju *rutinskim mjerama minimizacije rizika*.

Osim prethodno navedenih mjera, informacije o nuspojavama se kontinuirano prikupljaju i redovito analiziraju kako bi se provele trenutne akcije ako je potrebno. Ove mjere sačinjavaju *rutinske farmakovigilancijske aktivnosti*.

II.A Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju

Važni rizici lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule su rizici koje zahtijevaju posebne aktivnosti kako bi se minimizirali ili dodatno istražili s ciljem sigurne primjene lijeka. Važni rizici mogu biti identificirani ili potencijalni. Identificirani rizici su oni za koje postoji dovoljno dokaza da su povezani s primjenom lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule. Potencijalni rizici su oni za koje je povezanost s primjenom lijeka moguća temeljem dostupnih podataka, ali nije još potvrđena i zahtijeva daljnja istraživanja. Informacije koje nedostaju su informacije o sigurnoj primjeni lijeka koje je potrebno prikupiti jer trenutno nisu dostupne (npr. informacije o dugotrajnoj primjeni lijeka).

Popis važnih rizika i informacija koje nedostaju	
Važni identificirani rizici	Hepatotoksičnost (paracetamol)
Važni potencijalni rizici	Nema
Informacije koje nedostaju	Nema

II.B Sažetak važnih rizika

Važan identificirani rizik: Hepatotoksičnost (paracetamol)	
Dokaz za povezanost rizika s lijekom	<p>Paracetamol je najčešći uzrok akutnog zatajenja jetre povezanog s lijekom. Hepatotoksičnost koja se javlja kod primjene paracetamola obično je povezana s visokim dozama paracetamola koje prelaze preporučenu maksimalnu dozu [Gerriets, 2020]. Osobito je vjerojatno da će doze veće od 150 mg/kg/24 sata uzrokovati ozbiljnu toksičnost. Iako doze između 75-150 mg/kg rijetko uzrokuju toksičnost, smatra se da pojedinačni čimbenici imaju značajnu ulogu u njezinom razvoju [Palipane, 2015]. Oštećenje jetre je također primijećeno u bolesnika s kroničnim doziranjem paracetamola [Gerriets, 2020].</p> <p>Simptomi toksičnosti paracetamola možda neće biti vidljivi odmah nakon ingestije akutne prekoračene doze [Schilling, 2010] a prognoza bolesnika ovisi o ranoj dijagnozi [Agrawal, 2020].</p> <p>Paracetamol može izazvati ili pogoršati oštećenje bubrega u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre [Imani, 2014; Hiragi, 2018]. Ostale važne i zabrinjavajuće komplikacije u propisivanju analgetika u bolesnika s cirozom proizlaze iz rizika od uzrokovanja hepatičke encefalopatije, induciranja portalne hipertenzije i gastrointestinalnog krvarenja. Nadalje, zbog promijenjenog metabolizma lijekova i farmakokinetike u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, postoji povećan rizik od prekomjerne sedacije, nedovoljne sedacije i konstipacije s opioidima [Imani, 2014].</p>
Rizični faktori i rizične skupine	<p>Čimbenici rizika za hepatotoksičnost paracetamola uključuju:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronični alkoholičari ili bolesnici liječeni barbituratima mogu biti podložniji toksičnosti pri predoziranju paracetamolom [Schilling, 2010].• Pothranjenost [Schilling, 2010].

	<ul style="list-style-type: none"> • Istodobna primjena lijekova koji induciraju CYP450 enzime [Schilling, 2010]. • Bolesnici s teškom ili dekompenziranom bolesti jetre, osobito ako su pothranjeni, ne jedu ili imaju suhu tjelesnu težinu manju od 50 kg [Hayward, 2016]. • Djeca, osobito u djece mlađe od 2 godine koja su uzimala 90 mg/kg/dan ili više paracetamola duže od 1 dana i koja su akutno pothranjena i dehidrirana kao posljedica povraćanja, proljeva ili smanjenog unosa tekućine i nutrijenata [Kanabar, 2017]. • Slabi bolesnici starije životne dobi [Conaghan, 2019]. • Predoziranje paracetamolom [Wong, 2017], uključujući kronično doziranje paracetamola [Gerriets, 2020]. <p>Oštećenje jetre nakon terapijskih doza paracetamola opisano je u nekoliko slučajeva, ali bolesnici su imali istodobna stanja koja su potencijalno mogla pridonijeti oštećenju, kao što je asimptomatska infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV), infekcija virusom hepatitisa B ili hepatitisa C, pretjerana konzumacija alkohola (više od 50 g dnevno) i/ili post i poremećaji u prehrani [Sabaté, 2011]. Granična doza toksičnosti paracetamola može varirati među pojedincima, te može ovisiti o genetskim kao i okolišnim čimbenicima [Sabaté, 2011].</p>
Mjere za minimizaciju rizika	<p>Rutinske mjere minimizacije rizika</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.8</p> <p>Uputa o lijeku dio 4.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.2 gdje se nalaze informacije o posebnim populacijama (starije osobe i bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje bubrega) kojima je potencijalno potrebno smanjenje doze ili učestalosti doziranja, te gdje se nalaze preporuke za posebne populacije (bolesnici kojima je dijagnosticirano oštećenje bubrega, oštećenje jetre ili Gilbertov sindrom) koje moraju potražiti liječnički savjet prije uzimanja ovog lijeka. Osim toga, navedeno je da najveća doza paracetamola nesmije prelaziti 60 mg/kg/dan (najviše do 2 g dnevno) u sljedećim situacijama, osim ako to ne odredi liječnik: dehidracija, pothranjenost te kronični alkoholizam.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.4 gdje je navedeno da ovaj lijek treba primjenjivati s posebnim oprezom u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre, hepatocelularnom insuficijencijom, kroničnim alkoholizmom, zatajenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije (GFR) <50 ml/min), Gilbertovim</p>

	<p>sindromom (obiteljska nehemolitička žutica), istodobnim liječenjem lijekovima koji utječu na funkciju jetre, manjkom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, manjkom glutaciona, dehidracijom, kroničnom pothranjenosti te kod starijih osoba, odraslih osoba i adolescenata s tjelesnom težinom manjom od 50 kg. Podležuća bolest jetre povećava rizik od oštećenja jetre povezanog s paracetamolom. Opasnost od predoziranja je veća u onih s neciroznom alkoholnom bolesti jetre.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.4 u kojem stoji da bolesnicima treba savjetovati da istodobno ne uzimaju druge lijekove koji sadže paracetamol, dekongestive ili lijekove protiv prehlade i gripe. Potrebno je potražiti hitnu medicinsku pomoć u slučaju predoziranja čak i ako se bolesnik osjeća dobro jer postoji rizik od ireverzibilnog oštećenja jetre.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.4 u kojem se navodi da su slučajevi hepatotoksičnosti inducirane paracetamolom, uključujući fatalne slučajeve, zabilježeni u bolesnika koji uzimaju paracetamol u dozama unutar terapijskog raspona. Ti su slučajevi zabilježeni u bolesnika s jednim ili više čimbenika rizika za hepatotoksičnost, uključujući nisku tjelesnu težinu (<50 kg), oštećenje bubrega i jetre, kronični alkoholizam, istodobno uzimanje hepatotoksičnih lijekova te kod akutne i kronične pothranjenosti (male rezerve jetrenog glutaciona). Paracetamol treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s ovim čimbenicima rizika. Također se savjetuje oprez u bolesnika pri istodobnom liječenju lijekovima koji induciraju jetrene enzime i u stanjima koja mogu predisponirati manjku glutaciona. Doze paracetamola treba pregledavati u klinički odgovarajućim intervalima, a bolesnike treba nadzirati zbog pojave novih čimbenika rizika za hepatotoksičnost koji mogu zahtijevati prilagodbu doziranja.</p> <p>Uputa o lijeku dio 2 u kojem stoji da se bolesnici trebaju obratiti liječniku prije nego uzmu ovaj lijek ako imaju problema s jetrom ili bubrezima, ako imaju malu tjelesnu težinu, ako su pothranjeni ili redovito piju alkohol, jer to može povećati rizik od oštećenja jetre. Bolesnik će možda morati smanjiti količinu paracetamola koju uzima ili izbjegavati primjenu ovog lijeka u potpunosti.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.5 u kojem stoji da se paracetamol metabolizira u jetri, pa može imati interakciju s drugim lijekovima koji slijede isti put ili može inhibirati ili inducirati taj put uzrokujući hepatotoksičnost, posebno u slučaju predoziranja.</p>
--	---

	<p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.5 u kojem stoji da alkohol može povećati hepatotoksičnost paracetamola, posebno nakon predoziranja, pa tijekom liječenja ovim lijekom treba izbjegavati njegovu konzumaciju.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.9 u kojem stoji da predoziranje paracetamolom, primijenjenim u jednoj dozi, u odraslih ili djece može uzrokovati potpunu i ireverzibilnu nekrozu jetrenih stanica što rezultira hepatocelularnom insuficijencijom, metaboličkom acidozom i encefalopatijom, a što može dovesti do kome i smrti. Istodobno se opažaju povećane razine jetrenih transaminaza (aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT)), laktat dehidrogenaze i bilirubina, zajedno s povećanom razinom protrombina koja se može pojaviti 12 do 48 sati nakon primjene. Oštećenje jetre je vjerojatnije u odraslih koji su uzeli višu od preporučene doze paracetamola. Smatra se da se prekomjerne količine toksičnog metabolita (obično adekvatno detoksificiranog putem glutathiona kada se unose normalne doze paracetamola) postaju nepovratno vezane za tkivo jetre.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.9 u kojem se navodi da čimbenici rizika oštećenja jetre od toksičnosti paracetamola uključuje dugotrajno liječenje karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, gospinom travom ili drugim lijekovima koji induciraju jetrene enzime; redovito konzumiranje etanola u prekomjernim količinama; i bolesnici za koje postoji vjerojatnost da imaju manjak glutathiona npr. kod poremećaja prehrane, cistične fibroze, HIV infekcije, gladovanja, kaheksije.</p> <p>Sažetak opisa svojstava lijeka dio 4.9 u kojem se navodi da je hitno liječenje ključno u zbrinjavanju predoziranja paracetamolom. Unatoč nedostatku značajnih ranih simptoma, bolesnici se moraju odmah uputiti u bolnicu po hitnu medicinsku pomoć. Zbrinjavanje treba biti u skladu s utvrđenim smjernicama za liječenje. Liječenje aktivnim ugljenom treba uzeti u obzir ako je prekomjerna doza paracetamola uzeta unutar 1 sata. Koncentraciju paracetamola u plazmi treba izmjeriti 4 sata nakon ingestije ili kasnije (ranije koncentracije nisu pouzdane). Liječenje N-acetilcisteinom može se primijeniti do 24 sata nakon ingestije paracetamola, međutim, vršni zaštitni učinak se dobiva do 8 sati nakon ingestije. Učinkovitost protuotrova naglo se smanjuje nakon ovog vremena. Ako je potrebno, bolesniku treba dati intravenski N-acetilcistein, u skladu s utvrđenim rasporedom doziranja. Ako povraćanje nije problem, oralni</p>
--	--

	metionin može biti prikladna alternativa za udaljena područja izvan bolnice. Dodatne mjere minimizacije rizika Nema.
--	--

II.C Post-autorizacijski razvojni plan

II.C.1 Studije koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Nema studija koje su uvjet odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili posebna obveza lijeka Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule.

II.C.2 Druge studije u post-autorizacijskom razvojnom planu

Nije zatraženo provođenje studija za lijek Coldrex ComboGrip 500 mg/100 mg/6,1 mg tvrde kapsule.