

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Co-Codamol i Co-Codamol Forte przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nagły ból to nieprzyjemne doznanie powstałe na skutek fizycznego urazu ciała, choroby lub zaburzeń emocjonalnych. Poza powodowanym dyskomfortem, ból ma również znaczenie dla funkcjonowania organizmu - ogranicza rozprzestrzenianie się rany, stymulując organizm do usunięcia nieprzyjemnego bodźca. Nagły ból ma charakter krótkotrwały i zwykle ustaje po zaleczeniu urazu. Niewłaściwe leczenie lub nieleczony ból może prowadzić do powstania zmian w całym organizmie: krótkiego oddechu, przyspieszonego bicia serca, zaburzeń krążenia i metabolizmu tkanek, podwyższonej aktywności nerwowej i spadku odporności.

Skuteczne leczenie musi uwzględniać przyczynę, czas trwania i natężenie bólu, i ma na celu zapewnienie maksymalnego komfortu pacjenta.

Nagły ból jest powszechnie występującym zjawiskiem w populacji ogólnej i nie ma jednej określonej przyczyny.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Przeanalizowano skuteczność paracetamolu/kodeiny w leczeniu skojarzonym nagłego bólu różnego pochodzenia (urazy, ból spowodowany zapaleniem stawu biodrowego lub kolanowego, zabiegi chirurgiczne) w dawce 1000/60 mg lub 500/30 mg) w trzech badaniach w porównaniu z ketorolakiem (10 mg, 60 pacjentów), tramadolem/paracetamolem (37,5/325 mg - 122 pacjentów) i buprenorfiną (plastry 5-25µm/h - 220 pacjentów). Nie zaobserwowano różnic dotyczących działań niepożądanych lub skuteczności pomiędzy grupami stosującymi paracetamol/kodeinę oraz inne oceniane leki.

Przeprowadzono jedno badanie oceniające skuteczność połączenia paracetamolu z kodeiną (1 mg/kg/dawka) w porównaniu z ibuprofenem (10mg/kg) w leczeniu nagłego bólu u 336 dzieci. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy skutecznością stosowanych leków, ale w grupie dzieci przyjmujących ibuprofen zgłaszano mniej działań niepożądanych.

Kolejne dwa badania porównawcze przeprowadzono w celu oceny skuteczności połączenia paracetamolu z kodeiną (300/30 mg) w porównaniu z aspiryną (1000 mg) i placebo (substancja nieaktywna) w leczeniu nagłego bólu. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy skutecznością aspiryny a paracetamolu z kodeiną, ale oba leki dały lepsze wyniki w porównaniu z placebo.

Przeanalizowano skuteczność paracetamolu/kodeiny (325/30 mg) u pacjentów z nagłym bólem w porównaniu z paracetamolem/ibuprofenem (1000/400 mg) i paracetamolem 1000 mg. Skuteczność paracetamolu/ibuprofenu była wyższa w porównaniu z innymi połączeniami.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści z leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia. Ponadto, brak jest dowodów sugerujących odmiennosc wyników leczenia w którejkolwiek podgrupie populacji docelowej, dla bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do silnego, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak wiek, płeć, rasa lub zaburzenia funkcji narządów.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Ból głowy spowodowany przyjmowaniem leków w	Długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych (> 3 miesiące) co dwa	Leku nie należy przyjmować dłużej niż przez 3 dni. Jeżeli

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
dawkach wyższych od zalecanych i przez dłuższy okres czasu (polekowy ból głowy)	dni lub częściej może prowadzić do wystąpienia lub nasilenia bólów głowy. Bólu głowy wywołanego nadużywaniem leków przeciwbólowych (polekowy ból głowy) nie należy leczyć zwiększeniem dawki. W takich przypadkach, leki przeciwbólowe należy odstawić po konsultacji z lekarzem.	ból nie ustąpi po 3 dniach, należy skonsultować się z lekarzem.
Zażycie wyższych dawek od zalecanych (przedawkowanie)	Zażycie dawki paracetamolu wynoszącej 7,5 g lub więcej u dorosłych może spowodować nieprawidłowości w metabolizmie glukozy, ostrą niewydolność nerek, nieodwracalne uszkodzenie wątroby, śpiączkę i zgon. Zażycie dawek kodeiny większych niż zalecane może prowadzić do zmniejszonej aktywności układu nerwowego i zaburzeń oddychania.	Nie przekraczać zalecanych dawek paracetamolu/kodeiny.
Alergie (nadwrażliwość)	Objawy reakcji nadwrażliwości na paracetamol/kodeinę obejmują wysypkę i zaburzenia oddychania. Może wystąpić obrzęk nóg, rąk, twarzy, gardła lub języka.	Produkt leczniczy nie powinien być stosowany przez pacjentów z reakcjami nadwrażliwości na kodeinę lub paracetamol, pacjentów z ciężkimi atakami astmy lub ciężkimi zaburzeniami oddychania.
Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększające ryzyko krwawienia lub wybroczyn i znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek zwiększające prawdopodobieństwo infekcji (dyskrazje krwi (trombocytopenia i agranulocytoza)	Paracetamol należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami w zakresie błony komórkowej krwinek czerwonych i hemoglobiny, niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej i anemią.	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z anemią (zmniejszona liczba krwinek czerwonych powodująca błądliwość skóry, słabość i duszność).
Stosowanie u pacjentów ze stanami powodującymi nagłe zwężenie dróg oddechowych (pacjenci z ostrą astmą)	Kodeina może powodować akumulację wydzielin w płucach, zmniejszając drożność dróg oddechowych/powodując skurcz	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów ze stanami mogącymi powodować nagłe zwężenie dróg oddechowych lub zaburzenia oddychania.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami oddychania	Stosowanie normalnych dawek terapeutycznych u pacjentów z niedoborem tlenu w tkankach, nadmiarem dwutlenku węgla we krwi lub zmniejszoną drożnością górnych dróg oddechowych/obturacyjnym skurczem może zmniejszyć wydolność oddechową.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów ze stanami mogącymi powodować nagłe zwężenie dróg oddechowych lub zaburzenia oddychania.
Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku	Stosowanie kodeiny u pacjentów w podeszłym wieku może wywołać wiele działań niepożądanych, takich jak senność, zaparcia, niedrożność jelit, upadki i złamania, zaburzenia oddychania i zatrzymanie moczu. Pacjenci w podeszłym wieku mogą przyjmować większą liczbę leków, które mogą wchodzić we wzajemne	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów w podeszłym wieku.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	interakcje.	
Pacjenci, którzy ostatnio spożywali alkohol Pacjenci z ostrą chorobą alkoholową	Paracetamol i alkohol mogą wchodzić w interakcje, ponieważ substancja wytwarzana przez wątrobę (enzym) przetwarza zarówno paracetamol, jak i alkohol. Jednoczesne stosowanie kodeiny i alkoholu może pogłębić depresyjny wpływ na OUN.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów z ostrą chorobą alkoholową.
Pacjenci z urazami głowy	U pacjentów z urazami głowy, działania niepożądane związane z przyjmowaniem kodeiny, takie jak zaburzenia oddychania (depresja oddechowa) i wzrost poziomu płynu mózgowo-rdzeniowego, mogą doprowadzić do niewykrycia chorób głowy. Zatrzymanie dwutlenku węgla na skutek depresji oddechowej powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych w mózgu.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów z urazami głowy.
Pacjenci ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym (Pacjenci z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym)	Oznaki zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego obejmują bóle głowy, wymioty i nieostre widzenie. U pacjentów z urazami głowy, działania niepożądane związane z przyjmowaniem kodeiny, takie jak zaburzenia oddychania (depresja oddechowa) i wzrost poziomu płynu mózgowo-rdzeniowego, mogą doprowadzić do niewykrycia chorób głowy. Zatrzymanie dwutlenku węgla na skutek depresji oddechowej powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych w mózgu, co z kolei może doprowadzić do śmiertelnych zmian w funkcjach mózgu.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów ze zwiększonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.
Pacjenci, którzy przeszli operację pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych (Pacjenci po operacji dróg żółciowych)	Stosowanie kodeiny powoduje zwiększenia napięcia mięśni gładkich, co może doprowadzić do kurczów, podwyższonego ciśnienia w drogach żółciowych i kolki żółciowej.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów, którzy przeszli niedawno operację wątroby, pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych.
Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością tarczycy (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami związanymi z niedoczynnością tarczycy)	U pacjentów z niedoczynnością tarczycy występują typowe objawy w rodzaju utraty wagi, przemęczenia psychicznego lub fizycznego, nietolerancji na zimno, zapaść, obfitych miesiączek i bólów mięśni. Przyjmowanie kodeiny może prowadzić do zmniejszenia uwalniania hormonów tarczycy.	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niedoczynnością tarczycy.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nadnerczy (Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy)	Długotrwałe przyjmowanie kodeiny u pacjentów może prowadzić do wystąpienia chorób związanych z wydzielaniem wewnętrzną substancji, zmniejszeniem produkcji i wydzielania hormonów steroidowych.	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami nadnerczy.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wydalania moczu lub prostaty	Stosowanie kodeiny może hamować odruch wydalania moczu i zwiększać napięcie mięśni zwieraczy pęcherza moczowego. Kodeina może prowadzić do	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami wydalania moczu lub prostaty.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
(Stosowanie u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego)	zmniejszenia produkcji moczu poprzez bezpośrednie oddziaływanie na nerki.	
Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością nerek (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek)	Stosowanie kodeiny u pacjentów z niewydolnością nerek może hamować powstawanie moczu i prowadzić do jego zatrzymania. Stosowanie paracetamolu może prowadzić do przewlekłej niewydolności nerek.	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niedoczynnością nerek.
Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością wątroby (Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby)	Paracetamol jest toksyczny dla komórek wątroby i powoduje ich obumieranie. Kodeina może spowodować zaburzenia funkcji mózgu i zaostrzyć istniejące zaburzenia związane z niedoczynnością wątroby.	Paracetamol/kodeinę należy stosować z ostrożnością u pacjentów z niedoczynnością wątroby. Paracetamol/kodeina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby (niewydolność wątroby)
Stosowanie u pacjentów z szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6 (Stosowanie u pacjentów z bardzo szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6)	CYP2D6 jest substancją wytwarzaną przez wątrobę (enzym), ułatwiająca rozpad kodeiny do morfiny. U pacjentów z bardzo szybkim metabolizmem istnieje zwiększone ryzyko działań niepożądanych toksyczności opioidów nawet podczas stosowania zwykle zalecanych dawek. U tych pacjentów kodeina jest szybko przekształcana do morfiny, co prowadzi do osiągnięcia większego niż spodziewane stężenia morfiny. Osobami z bardzo szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6 jest od 1 do 29% populacji.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów z bardzo szybkim metabolizmem kodeiny do morfiny.
Jednoczesne przyjmowanie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol lub pochodne opiatów	Jednoczesne przyjmowanie paracetamolu/kodeiny z innymi produktami leczniczymi zawierającymi paracetamol lub pochodne opiatów może spowodować zażycie wyższych od zalecanych dawek paracetamolu/kodeiny. Zażycie dawki paracetamolu wynoszącej 7,5 g lub więcej u dorosłych może spowodować nieprawidłowości w metabolizmie glukozy, ostrą niewydolność nerek, nieodwracalne uszkodzenie wątroby, śpiączkę i zgon. Zażycie wyższych dawek kodeiny od zalecanych może prowadzić do zmniejszonej aktywności układu nerwowego i zaburzeń oddychania.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze zawierające paracetamol lub pochodne opiatów.
Jednoczesne przyjmowanie lub przyjmowanie w ciągu 14 dni leków przeciwdepresyjnych zwanych inhibitorami MAO (Pacjenci przyjmujący inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) w ciągu 14 dni)	Leki przeciwdepresyjne zwane inhibitorami MAO mogą nasilić działanie morfiny. Objawy zatrucia obejmują senność, zaburzenia oddychania i zgon.	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u pacjentów przyjmujących leki przeciwdepresyjne zwane inhibitorami MAO (inhibitorami monoaminooksydazy), lub u pacjentów którzy przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni.
Karmienie piersią	W normalnych dawkach terapeutycznych, kodeina i morfina (metabolity powstałe po przekształceniu kodeiny) mogą być obecne w mleku ludzkim w bardzo niskich	Paracetamolu/kodeiny nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	dawkach. W przypadku wyższej aktywności enzymów wątroby u matki (CYP2D6), wyższe dawki kodeiny i morfiny obecne w mleku mogą być toksyczne dla dziecka.	

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym (Pooperacyjne stosowanie u dzieci)	W publikowanej literaturze istnieją doniesienia, że kodeina stosowana pooperacyjnie u dzieci po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i/lub gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródsennym, prowadzi do rzadkich, lecz zagrażających życiu działań niepożądanych, w tym do zgonu. Wszystkie dzieci otrzymywały kodeinę w dawkach mieszczących się w odpowiednim zakresie dawek; istnieją jednak dowody, że te dzieci bardzo szybko, albo szybko metabolizują kodeinę do morfiny. Z powodu ograniczonej ilości informacji, stosowanie kodeiny u dzieci w okresie pooperacyjnym jest uznawane za potencjalne ryzyko. Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich i zagrażających życiu reakcji niepożądanych, paracetamol/kodeina jest przeciwwskazana u pacjentów pediatrycznych (0-18 lat), po zabiegu usunięcia migdałka podniebiennego i/lub gardłowego w obturacyjnym bezdechu śródsennym.
Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego Stosowanie u dzieci z zaburzeniami funkcji oddechowych	Kodeina nie jest zalecana do stosowania u dzieci, u których czynność układu oddechowego może być zaburzona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi zaburzeniami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, wielonarządowymi urazami lub rozległymi zabiegami chirurgicznymi. Te czynniki mogą nasilać objawy toksyczności morfiny, dlatego stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego stanowi potencjalne ryzyko.
Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn	Wpływ stosowania kodeiny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn objawia się w postaci dezorientacji, senności, zawrotów głowy, halucynacji, nieostrego lub podwójnego widzenia i drgawek.
Uzależnienie fizyczne i psychiczne (Uzależnienie od leku)	Długotrwałe, regularne stosowanie kodeiny może prowadzić do uzależnienia (uzależnienia psychicznego) i rozwoju tolerancji (przyzwyczajenia organizmu do działania kodeiny). Po odstawieniu mogą pojawić się objawy nerwowości i podrażnienia.
Nadmierne i nieprawidłowe stosowanie leków (Nieprawidłowe stosowanie/nadużywanie leku)	Nadmierne lub nieprawidłowe stosowanie leków może być spowodowane faktem, że lek modyfikuje postrzeganie bólu przez pacjentów oraz charakter doświadczeń bólowych.
Ciężkie reakcje skórne	Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich, potencjalnie zagrażających życiu reakcji po zażyciu paracetamolu. Reakcje obejmują zespół Stevensa - Johnsona (SJS; ciężka postać rumienia), toksyczna nekroliza naskórka (TEN; ciężka wysypka z zaczerwienieniem, łuszczeniem i obrzękiem skóry) lub ostra uogólniona krostkowica (bolesne, swędzące lub piecące wykwity). SJS i TEN mogą być śmiertelne dla 25 - 35% pacjentów. Stany te mogą wystąpić w przeciągu kilku dni od zażycia paracetamolu lub w późniejszym etapie leczenia. Mogą wystąpić długotrwałe powikłania, takie jak zwężenie gardła i zaburzenia przełykania.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie u dzieci poniżej 12 lat	Leczenie paracetamolem/kodeiną jest dozwolone wyłącznie dla pacjentów powyżej 12 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia u młodszych pacjentów. Kodeiny nie należy stosować u

	dzieci poniżej 12 lat ze względu na ryzyko toksyczności opioidów związane ze zmiennym i nieprzewidywalnym mechanizmem metabolizmu kodeiny do morfiny. Objawy zatrucia kodeiną obejmują senność, zaburzenia oddychania i śpiączkę.
--	---

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Ten produkt leczniczy nie ma dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań porejestacyjnych nad bezpieczeństwem i skutecznością stosowania paracetamolu/kodeiny.

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

Główne zmiany w Planie Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagrożenie	Komentarze
1.0	Przedłożono w styczniu 2014 r.	<p><u>Zidentyfikowane ryzyka</u> Polekowy ból głowy Stosowanie u pacjentów z bardzo szybkim metabolizmem z udziałem enzymu CYP2D6</p> <p><u>Potencjalne ryzyka</u> Stosowanie u dzieci w okresie pooperacyjnym Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności układu oddechowego</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Stosowanie u dzieci poniżej 12 lat</p>	
2.0	8 sierpnia, 2014 r.	<p><u>Zidentyfikowane ryzyka</u> Przedawkowanie Nadwrażliwość Dyskrazje krwi (trombocytopenia i agranulocytoza) Pacjenci z ostrą astmą Pacjenci z depresją oddechową Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku Pacjenci z ostrą chorobą alkoholową Pacjenci z urazami głowy Pacjenci ze wzmożonym</p>	<p>Zaktualizowano tabele zawierające środki minimalizacji ryzyka dla każdego dodanego ryzyka.</p> <p>W Części II: Moduł SVII: Zidentyfikowane i potencjalne rodzaje ryzyka przedstawiono charakterystykę nowo dodanych ryzyk.</p> <p>Sekcja SVII.5.1 - Ryzyka</p>

		<p>ciśnieniem wewnątrzczaszkowym Pacjenci po operacji dróg żółciowych Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami związanymi z niedoczynnością tarczycy Stosowanie u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością kory nadnerczy Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością nerek Stosowanie u pacjentów z niedoczynnością wątroby Jednoczesne przyjmowanie innych produktów leczniczych zawierających paracetamol lub pochodne opiatów Pacjenci przyjmujący inhibitory monoaminooksydazy (MAOI) w ciągu 14 dni Karmienie piersią</p> <p><u>Potencjalne ryzyka</u> Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn Uzależnienie od leku Nieprawidłowe stosowanie/nadużywanie leku</p>	<p>farmakologiczne włączone jako istotne zidentyfikowane i potencjalne rodzaje ryzyka została zaktualizowana w celu odzwierciedlenia nowo dodanych istotnych zidentyfikowanych ryzyk, zwłaszcza dotyczących fenylefryny.</p> <p>Tabela w języku potocznym VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania została zweryfikowana w celu dodania informacji dotyczących nowych ryzyk przedstawionych w języku niespecjalistycznym.</p> <p>Załącznik 2 - Aktualna lub proponowana ChPL/ulotka dołączona do opakowania została zaktualizowana o najnowsze zmiany.</p> <p>Załącznik 3 - Stan rejestracji produktu na świecie w zależności od kraju został zaktualizowany o najnowsze zmiany</p>
3.0	18 luty, 2015 r.	„Ciężkie reakcje skórne” dodano jako istotne potencjalne ryzyko.	<p>Podsekcja VI.2.4 została zaktualizowana w zakresie ryzyka nadużycia/nieprawidłowego stosowania.</p> <p>Status leku tylko na receptę został dodany jako standardowy ŚMR.</p> <p>Aktualizacja Załącznika 2: dodanie najnowszej wersji proponowanej ulotki dla pacjenta (dzień 160)</p> <p>Aktualizacja Załącznika 3: zmiana nazw produktów i usunięcie mocy dawki 500/10 mg.</p>