

## **Частина VI Резюме плану управління ризиками для лікарських засобів, які містять Парацетамол /Гвайфенезин /Фенилефрину гідрохлорид\***

Це короткий опис плану управління ризиками (RMP) щодо лікарських засобів, що містять парацетамол/гвайфенезин/фенилефрину гідрохлорид для орального застосування. RMP містить детальний опис важливих ризиків щодо лікарських засобів, як дані ризики можуть бути мінімізовані та способи отримання більшого обсягу інформації про ризики та невизначені ризики (відсутня інформація).

Коротка характеристика лікарського засобу (SmPC) та Інструкція для медичного застосування (PIL) містять важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати лікарські засоби, що містять Парацетамол/Гвайфенезин/Фенилефрину гідрохлорид для орального застосування.

### **I. Лікарський засіб та мета його застосовуються**

Лікарські засоби, що містять Парацетамол/Гвайфенезин/Фенилефрину гідрохлорид, призначені для короточасного симптоматичного полегшення застуди та грипу, у тому числі болю, головного болю, закладення носа та болю в горлі, ознобу та підвищеної температури тіла, а також для полегшення грудного кашлю (див. повний перелік показань в SmPC). Ці лікарські засоби містять діючі речовини: парацетамол, гвайфенезин та фенилефрину гідрохлорид, та застосовуються орально.

### **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики застосування лікарських засобів, що містять парацетамол/гвайфенезин/фенилефрину гідрохлорид для орального застосування, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для додаткового вивчення ризиків застосування лікарських засобів викладені нижче.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків для лікарських засобів, включають:

- Специфічну інформацію, таку як попередження, застереження та поради щодо правильного застосування, в інструкції для медичного застосування та SmPC, адресовану пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки - кількість лікарського засобу в упаковці підібрана таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- Правовий статус лікарського засобу – категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати пов'язані ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

### **III.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливими ризиками застосування лікарських засобів, що містять Парацетамол/Гвайфенезин/Фенилефрину гідрохлорид для орального застосування, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для додаткового вивчення або мінімізації ризиків, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні.

Ідентифіковані ризики - це проблеми, щодо яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу. Потенційні ризики - це проблеми, щодо яких на основі наявних даних можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, якої на поточний час немає та її потрібно зібрати (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу);

<b>Перелік важливих ризиків та відсутня інформація</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	Гепатотоксичність (парацетамол)
Важливі потенційні ризики	Немає
Відсутня інформація	Немає

## **II.B Резюме важливих ризиків**

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність (парацетамол)</b>	
Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	<p>Парацетамол є найпоширенішою причиною гострої печінкової недостатності, пов'язаної з застосуванням лікарських засобів. Гепатотоксичність, що виникає при застосуванні парацетамолу, як правило, корелює з високими дозами парацетамолу, які перевищують рекомендовану максимальну дозу [Gerriets, 2020]. Зокрема, дози, що перевищують 150 мг/кг/24 год. парацетамолу, можуть викликати серйозну токсичність. Хоча дози в межах 75-150 мг/кг рідко викликають токсичність, вважається, що окремі фактори відіграють значну роль у її розвитку [Palipane, 2015]. Ураження печінки також спостерігалось у пацієнтів при тривалому застосуванні парацетамолу [Gerriets, 2020].</p> <p>Симптоми токсичності парацетамолу можуть бути неочевидними відразу після перорального гострого передозування [Schilling, 2010] а прогноз одужання пацієнта залежить від швидкості отримання діагнозу [Agraval, 2020].</p> <p>Парацетамол може викликати або погіршити ураження нирок у пацієнтів із порушеннями функції печінки [Imany, 2014; Hiragi, 2018]. Інші важливі ускладнення та ускладнення, пов'язані з призначенням анальгетиків хворим на цироз печінки, пов'язані з ризиком провокування печінкової енцефалопатії, індукції портальної гіпертензії та шлунково-кишкової кровотечі. Крім того, через зміну метаболізму лікарських засобів та фармакокінетики у пацієнтів з важкими порушеннями функції печінки також існує підвищений ризик надмірного седативного ефекту, недостатнього седативного ефекту та запору після застосування опіоїдів [Imany, 2014].</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику гепатотоксичності парацетамолу включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічні алкоголіки або пацієнти, які отримують для лікування барбітурати, можуть бути більш схильними до виникнення токсичності</li> </ul>

	<p>внаслідок передозування парацетамолу [Schilling, 2010].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Порушення харчування [Schilling, 2010].</li> <li>• Одночасне застосування лікарських засобів, що індукують ферменти CYP450 [Schilling, 2010].</li> <li>• Пацієнти з важкою або декомпенсованою хворобою печінки, особливо якщо вони недоїдають, не їдять або мають чисту вагу менше 50 кг [Hayward, 2016].</li> <li>• Діти, особливо у дітей віком до 2-х років, які приймали 90 мг/кг/добу парацетамолу або більше протягом більше 1 дня, і які гостро недоїдають та зневоднені внаслідок блювання, діареї або зменшення вживання рідини та поживних речовин [Kanabar, 2017].</li> <li>• Хворі пацієнти літнього віку [Konaghan, 2019].</li> <li>• Передозування парацетамолу [Wong, 2017], у тому числі тривале застосування парацетамолу [Gerriets, 2020].</li> </ul> <p>Ураження печінки після прийому терапевтичних доз парацетамолу було описано в декількох повідомленнях про побічну дію, але у пацієнтів одночасно спостерігалися такі супутні захворювання, як безсимптомна інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), інфекція вірусом гепатиту В або гепатиту С, значне зловживання алкоголем (більше 50 г на добу) та/або голодування та порушення харчування [Sabate, 2011].</p> <p>Порогова доза токсичності парацетамолу може варіюватися в залежності від пацієнта, і вона може залежати як від генетичних факторів, так і від факторів навколишнього середовища [Sabate, 2011].</p>
<p>Заходи мінімізації ризиків</p>	<p>3 Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <p>Основна інформація з безпеки компанії (CCSI), яка відображається в усіх Коротких характеристиках лікарського засобу (SmPC) ЄС та в Інструкціях для медичного застосування (PILs) в рамках цього Плану управління ризиками (RMP)) - Розділ 4.8.</p> <p>SmPC для Парацетамол/Гвайфенезин/Фенилефрину гідрохлорид 500 мг/200 мг/10 мг порошок для орального розчину (PL 02855/0312; в рамках Децентралізованої процедури (DCP) ІЕ/Н/0949/001/DC) - Розділ 4.8.</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу (SmPC) та інструкція для медичного застосування (PIL) для АНТИГРИППІН/ANTIGRIPPINE®, 500 мг/ 200 мг/ 10 мг, порошок орального розчину - розділ Побічні реакції</p> <p>Інструкція для медичного застосування для АфлуГрип - розділ Побічні реакції.</p> <p>У розділі 4.2 CCSI зазначено, що пацієнти похилого віку, особливо нерухомі пацієнти, можуть потребувати зниженої дози або зменшення частоти дозування. Крім того, пацієнти, у яких діагностовано порушення функції нирок або печінки або синдром Жильбера, повинні звернутися за консультацією до лікаря перед тим, як застосовувати цей лікарський засіб. Рекомендується при застосуванні парацетамолу у</p>

	<p>пацієнтів з нирковою недостатністю зменшити дозу та збільшити мінімальний інтервал між кожною дозою щонайменше до 6 годин.</p> <p>У розділі 4.4 CCSI зазначено, що захворювання печінки в анамнезі підвищує ризик ураження печінки, що може бути пов'язане з парацетамолом. Пацієнти, у яких діагностовано порушення функції нирок або печінки, повинні звернутися за консультацією до лікаря перед тим, як застосовувати цей лікарський засіб. Ризик передозування є підвищеним у тих, хто страждає на нециротичну алкогольну хворобу печінки. Лікарський засіб слід застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з печінково-клітинною недостатністю, хронічним алкоголізмом, нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) &lt;50 мл/хв.), синдромом Жильбера (спадкова негемолітична жовтяниця), при супутньому лікуванні лікарськими засобами, що впливають на функцію печінки, недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, недостатністю глутатіону, пацієнтам із зневодненням, хронічним голодуванням та людям похилого віку, дорослим та підліткам вагою менше 50 кг. Додатково, пацієнтам не рекомендовано застосовувати одночасно інші лікарські засоби, що містять парацетамол, протинабрякові препарати або лікарські засоби від застуди та грипу. У разі передозування слід негайно звернутися за консультацією до лікаря, навіть якщо пацієнт почувається добре, оскільки існує ризик незворотнього ураження печінки.</p> <p>У розділі 4.5 CCSI зазначено, що парацетамол метаболізується в печінці і, отже, може взаємодіяти з іншими лікарськими засобами, що метаболізуються таким самим шляхом або можуть пригнічувати або індукувати цей шлях, спричиняючи гепатотоксичність, особливо при передозуванні</p> <p>У розділі 4.9 CCSI зазначено, що ураження печінки можливе у дорослих після прийому від 10 г парацетамолу. Прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до пошкодження печінки, якщо у пацієнта є фактори ризику. Існують наступні фактори ризику ушкодження печінки: якщо пацієнт протягом тривалого періоду часу застосовує карбамазепін, фенобарбітон, фенітоїн, примідон, рифампіцин, звіробій або інші лікарські засоби, що індукують ферменти печінки; або регулярно вживають надмірну кількість алкоголю; пацієнти з нестачею глутатіону, наприклад, через порушення норм харчування, з муковісцидозом, з ВІЛ-інфекцією, при голодуванні та з кахексією. Ураження печінки може стати очевидним через 12 - 48 годин після прийому препарату. Негайне лікування має важливе значення в терапії передозування парацетамолу. Незважаючи на відсутність чітко виражених ранніх симптомів, пацієнти повинні бути терміново направлені до лікарні для надання невідкладної медичної допомоги. Лікування. Повинне здійснюватися відповідно встановлених правил. Може знадобитися введення N-ацетилцистеїну та метіоніну.</p> <p>У розділі 4.2 SmPC та в розділах Інструкцій для медичного застосування (за виключенням Інструкції для медичного застосування для України) «Спосіб застосування та дози» зазначено, що цей лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки або</p>
--	---

	<p>тяжкими порушеннями функції нирок.</p> <p>У розділі 4.3 SmPC та розділі Інструкцій для медичного застосування «Протипоказання» зазначено, що застосування лікарського засобу протипоказане пацієнтам з порушенням функції печінки або тяжкими порушеннями функції нирок.</p> <p>У розділі 4.4 SmPC та розділі Інструкцій для медичного застосування «Особливості застосування» зазначено, що захворювання печінки в анамнезі збільшує ризик ураження печінки, що пов'язане із застосуванням парацетамолу. Пацієнтам, у яких була діагностована печінкова або ниркова недостатність слід звернутися за консультацією до лікаря перш ніж застосовувати цей препарат. Небезпека передозування збільшується у пацієнтів з алкогольною хворобою печінки без ознак цирозу.</p> <p>У розділі 4.4 SmPC та розділі Інструкцій для медичного застосування «Особливості застосування» зазначено, що пацієнтам із дефіцитом глюкози-6-фосфатдегідрогенази та дефіцитом глутатіону перед застосуванням цього лікарського засобу необхідно звернутися за консультацією до лікаря.</p> <p>У розділі 4.4 SmPC та розділах Інструкцій для медичного застосування «Що потрібно знати перед застосуванням цього лікарського засобу» та «Особливості застосування» зазначено, що пацієнтам не рекомендовано приймати одночасно інші препарати, що містять парацетамол. Крім того, слід уникати одночасного застосування з алкоголем.</p> <p>У розділі 4.5 SmPC та розділі Інструкцій для медичного застосування «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» зазначено, що гепатотоксичність парацетамолу може посилюватися при надмірному вживанні алкоголю. Крім того, препарати, які стимулюють активність мікосомальних ферментів печінки, такі як етанол, барбітурати, інгібітори моноаміноксидази і трициклічні антидепресанти, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку, особливо після передозування.</p> <p>У розділі Інструкцій для медичного застосування «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» зазначено, що одночасне застосування високих доз парацетамолу з ізоніазидом підвищує ризик гепатотоксичного синдрому.</p> <p>У розділі 4.9 SmPC та розділах Інструкцій для медичного застосування «Передозування» зазначено, що передозування парацетамолу може призвести до ураження печінки, яке може бути летальним. Потенційно може виникнути ушкодження печінки у пацієнтів, які прийняли більше рекомендованої дози парацетамолу (не зазначено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу для України). Ураження печінки може стати очевидним через 12 - 48 годин після прийому препарату. Можуть виникнути аномалії метаболізму глюкози та метаболічний ацидоз. Для деяких пацієнтів існує підвищений ризик ураження печінки внаслідок токсичності парацетамолу: пацієнти із захворюваннями печінки; пацієнти похилого віку; маленькі діти;</p>
--	--

	<p>пацієнти, які протягом тривалого періоду часу застосовують карбамазепін, фенобарбітон, фенітоїн, примідон, рифампіцин, звіробій або інші лікарські засоби, що індукують ферменти печінки; пацієнти, які регулярно вживають надмірну кількість алкоголю; пацієнти з недостатчею глутатіону (наприклад, через порушення норм харчування, з муковісцидозом, з ВІЛ-інфекцією, при голодуванні та з кахексією). Крім того, зазначено, що негайне лікування має важливе значення в терапії передозування парацетамолу. Незважаючи на відсутність чітко виражених ранніх симптомів, пацієнти повинні бути терміново направлені до лікарні для надання невідкладної медичної допомоги. Лікування повинно здійснюватися відповідно встановлених правил. Лікування сорбентами повинне розглядатися, якщо передозування відбулось протягом однієї години. Концентрація парацетамолу в плазмі повинна вимірюватися через чотири години після прийому або пізніше (більш раннє визначення концентрації буде недостовірним). Терапія N-ацетилцистеїном може застосовуватись протягом не більше ніж 24 годин після прийому парацетамолу, проте, максимальний захисний ефект досягається протягом восьми годин після прийому препарату. Ефективність антидоту різко знижується наприкінці зазначеного періоду часу. При необхідності пацієнту можна зробити внутрішньовенну ін'єкцію N-ацетилцистеїну, відповідно до встановленої схеми дозування. Якщо блювання не є проблемою, пероральне застосування метіоніну може бути придатною альтернативою для місць, що знаходяться далеко від лікарні</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <p>Немає.</p>
--	--

## **II.C План післяреєстраційного розвитку**

### ***II.C.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення***

Немає досліджень, на підставі яких видавалося б реєстраційне посвідчення, та немає спеціальних зобов'язань для реєстрації лікарських засобів, що містять Парацетамол/Гвайфенезин/Фенилефрину гідрохлорид для орального застосування.

### ***II.C.2 Інші дослідження у плані постреєстраційного розвитку***

Немає досліджень, проведення яких було б необхідним для реєстрації лікарських засобів, що містять парацетамол/гвайфенезин/фенилефрину гідрохлорид для перорального застосування.

\*Назва лікарського засобу в Україні: АфлуГрип