

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЕКСОПОН, розчин для інфузій, 10 мг/мл (Paracetamol)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання: *Короткочасне лікування больового синдрому середньої інтенсивності, особливо у післяопераційний період, та короткочасне лікування гіпертермічних реакцій, коли внутрішньовенне застосування є клінічно обґрунтованим або інші способи застосування неприйнятні.*

Біль є значною проблемою для стаціонарних хворих і може виникати вторинно внаслідок гострих захворювань або інших станів, травм або оперативних втручань. У післяопераційний період 80 % людей страждають від післяопераційного болю, майже всі характеризують його як помірний або сильний [Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, et al. Acute post-surgical pain management: a critical appraisal of current practice, 2005 Dec 2–4. Reg Anesth Pain Med. 2006;31:1–42]. Фізіологічно біль служить для попередження людей при пошкодженні тканин та запобіганню подальшій шкоді. Біль активізує симпатичну нервову систему, підвищуючи артеріальний тиск, серцеву діяльність та частоту дихання. [Lee TS. Intensive Care anesthesia and analgesia. In: Bongard FSSD, Vintch JR, editors. Current Diagnosis and Treatment: Critical Care. 3rd ed. New York, NY: McGraw Hill; 2008. pp. 97–116].

Гіпертермічна реакція - це захисно-приспосувальна реакція організму, яка належить до системних проявів запалення та розвивається у відповідь на вплив екзогенних/ендогенних пірогенів. На сьогодні описано більше 200 нозологічних форм, які можуть супроводжуватися розвитком гіпертермічної реакції: інфекційні захворювання, онкологічні патології, психічні розлади тощо.

Підвищення температури тіла - підвищена температура та лихоманка, наприклад у пацієнтів дитячого віку, як правило, є не тільки найбільш вираженим проявом захворювання, а в початковому періоді й єдиним клінічним симптомом. За даними деяких авторів, у дітей дошкільного віку епізоди захворювань з підвищенням температури тіла відбуваються від 3 до 6 разів на рік. У США кількість таких звернень сягає понад 25 мільйонів на рік, при тому що батьки звертаються по допомогу до відділень швидкої медичної допомоги лише у 20–40 % випадків підвищення температури у дітей. У Великій Британії, Бельгії та Нідерландах від 10 до 20 % звернень до відділень дитячої невідкладної допомоги зумовлені появою в дітей захворювань із високою температурою тіла.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

З метою доказової оцінки ефективності парацетамолу для лікування болю було проведено подвійне-сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження за участю 351 пацієнта, з яких 176 осіб отримували парацетамол в дозі 1000 мг, 175 - плацебо. Зафіксовано по результатах дослідження, через 2 години після прийому парацетамолу лікувальний ефект спостерігався у 57,8 % пацієнтів, тоді як в групі плацебо цей показник був статистично менше (38,7 %).

У проведеному систематичному науковому огляді та мета-аналізі таких джерел, як Medline, Embase, AMED, CINAHL і Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень, за період 2014 року, було підтверджено ефективність і безпеку застосування парацетамолу (ацетамінофену) для лікування болю, у більш ніж 13 рандомізованих дослідженнях [Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis, BMJ: British Medical Journal, 2015].

У проведеному, сліпому, рандомізованому, порівняльному, паралельному клінічному дослідженні, із залученням 99 дітей віком від 6 місяців до 12 років, для оцінки ефективності парацетамолу для лікування гіпертермії, доведено, що найбільше зниження температури відмічено на 1-й годині прийому препарату. Жодних серйозних побічних ефектів не спостерігалось [Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children, Perspect Clin Res. 2014 Jan-Mar; 5(1): 25–31].

У проведеному систематичному огляді рандомізованих клінічних досліджень, було включено 42 дослідження за участю 5 140 учасників, у 23 дослідженнях оцінювали 11 різних жарознижуючих препаратів, у 11 клінічних досліджень оцінювали фізичне охолодження, а 8 випробувань оцінювали комбінацію жарознижуючих препаратів і фізичного охолодження. З учасників - 3 007 були в критичному стані, 1 892 були некритично хворими, 3 277 мали інфекційну гарячку, а 1 139 мали неінфекційну гарячку. Мета-аналіз і аналіз даних випробувань показали, що саме проведення терапії лихоманки знижує ризик смерті і ризик серйозних побічних реакцій [Comparison of Fever-reducing Effects in Self-reported Data from the Mobile App: Antipyretic Drugs in Pediatric Patients, Scientific Reports volume 10, Article number: 3879, 2020].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ЕКСОПОН, розчин для інфузій, 10 мг/мл:

- Застосування не зареєстрованими показаннями.
- Застосування дітям з масою тіла менше 33 кг.
- Використання під час вагітності та годування груддю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гепатотоксичність (застосування у пацієнтів з наявними захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, зневодненням, дорослі з недостатньою вагою).	У хворих на алкогольні нециротичні ураження печінки збільшується ризик гепатотоксичної дії парацетамолу. Зафіксовано випадки порушення функції печінки/печінкової недостатності у пацієнтів, що мали знижений рівень глутатіону, наприклад при серйозному виснаженні організму, анорексії, низькому індексі маси тіла, хронічному алкоголізмі або сепсисі. Під час лікування парацетамолом не можна вживати алкогольні напої.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта та клінічні показники роботи печінки.
Розлади з боку печінки	При застосуванні парацетамолу зафіксовані випадки порушень роботи печінки, що проявляються від від легкого до важкого ступеню печінкової недостатності.	Якщо виникають ознаки розладів з боку печінки, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування. Не перевищувати зазначених доз. Не приймати лікарський засіб з іншими препаратами, що містять парацетамол.
Взаємодія з антикоагулянтами.	Антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів із підвищенням ризику кровотечі може бути посилений при одночасному тривалому застосуванні парацетамолу.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта та показники крові. За необхідності провести відповідні лікувальні та

		підтримуючі заходи.
<i>Взаємодія індукторами ферментів.</i>	з Швидкість всмоктування парацетамолу може збільшуватися при застосуванні <i>метоклопраміду</i> та <i>домперидону</i> і зменшуватися при застосуванні <i>холестираміну</i> . <i>Антисудомні препарати (включаючи фенітоїн, барбітурати, карбамазепін)</i> , що стимулюють активність мітросомальних ферментів печінки, можуть посилювати токсичний вплив парацетамолу на печінку внаслідок підвищення ступеня перетворення препарату на гепатотоксичні метаболіти.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати кількість та перелік препаратів, які застосовує пацієнт.
<i>Реакції гіперчутливості</i>	Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення реакцій гіперчутливості, включаючи шкірний свербіж, висип на шкірі і слизових оболонках, ангіоневротичний набряк та інші.	Якщо виникають ознаки реакцій гіперчутливості, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування.
<i>Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.</i>	Необхідно проконсультуватися з лікарем стосовно можливості застосування лікарського засобу пацієнтам із порушеннями функції нирок.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта та клінічні показники роботи нирок.
<i>Застосування у пацієнтів з астмою (чутливих до аспірину через ризик бронхоспазму).</i>	Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення бронхоспазму у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних протизапальних засобів.	Якщо виникають ознаки реакцій чутливості до аспірину та парацетамолу, слід припинити терапію та призначити відповідне лікування.
<i>Порушення з боку крові (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, нейтропенія, лейкопенія та панцитопенія).</i>	Протягом проведення курсу терапії лікарським засобом можливе порушення з боку показників крові та кровотворної системи.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Гіпотензія.</i>	Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення випадків гіпотензії, що можуть проявлятися втому, запамороченням, нудотою, липкою шкірою, депресією, втратою свідомості, порушеннями зору.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.
<i>Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок.</i>	Під час застосування лікарського засобу зафіксовано виникнення випадків передозування.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. За необхідності провести відповідні лікувальні та

		підтримуючі заходи.
<i>Газова (повітряна) емболія.</i>	У науковій літературі зафіксовано випадки - попадання бульбашок воздуха (при проведенні ін'єкцій препаратів) у головний мозок, що спричинює втрату свідомості, порушення зору, слуху, координації, руху, паралічі. Попадання повітря в коронарні артерії призводить до гострого інфаркту міокарда.	Протягом всього курсу терапії слід ретельно контролювати стан пацієнта. При проведенні ін'єкцій препаратів слід дотримуватись правил введення. За необхідності провести відповідні лікувальні та підтримуючі заходи.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<i>Тяжкі шкірні реакції.</i>	Протягом курсу лікування препаратом, можливі випадки виникнення реакцій з боку шкіри та підшкірної клітковини, таких як тяжкі токсичні шкірні реакції, включаючи випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу.
<i>Головний біль (через надмірне вживання ліків).</i>	Тривале безконтрольне вживання лікарських засобів - характеризується болем, що давить, зазвичай найбільше прогресує в першій половині дня.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування не зареєстрованими показаннями.</i>	Зафіксовані випадки застосування лікарського засобу не зареєстрованими показаннями, що є клінічно не обґрунтованим кроком.
<i>Застосування дітям з масою тіла менше 33 кг.</i>	На сьогоднішній день не існує достатніх даних для безпечного застосування лікарського засобу для дітей з масою менше 33 кілограм.
<i>Використання під час вагітності та годування груддю.</i>	Значна кількість даних щодо застосування лікарського засобу вагітним жінкам підтверджує відсутність мальформативного ефекту або фетальної/неонатальної токсичності. Якщо це клінічно необхідно, парацетамол можна використовувати під час вагітності, однак його слід застосовувати у найнижчій ефективній дозі протягом найкоротшого часу і з найменшою можливою частотою. Парацетамол проникає у грудне молоко, але у клінічно незначних кількостях. Доступні опубліковані дані не містять протипоказань щодо годування груддю.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок.

Заходи з мінімізації ризику: «*Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок*».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я щодо*

важливості дотримання належного способу та режиму дозування, під час лікування, для оцінки реакції пацієнта на терапію та уникання передозування.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка Інформаційного листа-повідомлення «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок» медичним працівникам та узгодження з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок» на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок» за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок» безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти важливість дотримання належного способу та режиму дозування та уникання передозування.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок.

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка та розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок»	Виявлення та ефективна мінімізація ризику «Передозування (випадкове або навмисне) та ризик медичних помилок»	Дотримання належного способу та режиму дозування та уникання передозування	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	24.10.22	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	30.03.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	Згідно рекомендацій регуляторного органу та у зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено правки та доповнення в розділи та частини ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Адміністративні дані. Модуль CVII. Ідентифіковані потенційні ризики. ЧАСТИНА III. План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження безпеки). ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки, Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. Додаток 10. Деталізована інформація щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків (якщо такі були). Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для медичних представників та пацієнтів.
0.3	21.04.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	Згідно рекомендацій регуляторного органу та у зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено правки та доповнення в розділи та частини ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Адміністративні дані. ЧАСТИНА II. Специфікація з безпеки. Модуль CVI. Додаткові вимоги України, ЄС до специфікації безпеки Модуль CVII. Ідентифіковані потенційні ризики. ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки, Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для медичних представників та пацієнтів.