

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

1 РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ВІКС АНТИГРИП МАКС (ПАРАЦЕТАМОЛ І ФЕНІЛЕФРИНУ ГІДРОХЛОРИД)

Це короткий виклад плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Вікс АнтиГрип Макс. ПУР детально описує важливі ризики, пов'язані з препаратом Вікс АнтиГрип Макс, шляхи мінімізації цих ризиків і яким чином планується отримати більше інформації про ризики та фактори невизначеності(відсутня інформація) препарату Вікс АнтиГрип Макс.

Коротка характеристика препарату (SmPC) Вікс АнтиГрип Макс та інструкція для його медичного застосування (ІМЗ) надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати Вікс АнтиГрип Макс.

1.1 Інформація про лікарський засіб і спосіб його застосування

Препарат Вікс АнтиГрип Макс дозволений для симптоматичного лікування застуди та грипу (головний біль, біль у тілі та слабкість, біль у горлі, закладеність носа та лихоманка) (повні показання див. у SmPC). Він містить парацетамол і фенілефрину гідрохлорид як активні речовини для перорального застосування у формі розчину.

1.2 Ризики, пов'язані з лікарським препаратом, заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням Вікс АнтиГрип Макс, разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків описані нижче.

Заходами з мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, як-от застереження, запобіжні заходи та особливості застосування, що зазначена в інструкції для медичного застосування та SmPC, адресована пацієнтам і медичним працівникам;
- важливі рекомендації на пакуванні лікарського засобу;
- дозволений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці вибрано таким чином, щоб гарантувати правильне використання ліків;
- умови відпуску лікарського засобу — спосіб надання лікарського засобу пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його використанням.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів, постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту про безпеку лікарського засобу, щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи належать до рутинних заходів із фармаконагляду.

1.2.1 Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливі ризики Вікс АнтиГрип Макс — це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо яких є достатньо доказів зв'язку із застосуванням Вікс АнтиГрип Макс. Потенційні ризики — це проблеми безпеки, щодо яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації з безпеки лікарського засобу, яка наразі відсутня та потребує збору (наприклад, про тривале застосування лікарського засобу).

| Перелік важливих ризиків і відсутня інформація | |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливі ідентифіковані ризики | <p>Парацетамол:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гепатотоксичність/порушення функції печінки (внаслідок прийому пацієнтами з раніше існуючими захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, недоїданням, зневодненням, дорослими з недостатньою вагою, пацієнтами, які отримують індуктори ферментів печінки, передозуванням) – Взаємодія з варфарином або іншими кумаринами – Тяжкі шкірні реакції <p>Фенілефрину гідрохлорид:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Відсутні |
| Важливі потенційні ризики | – Відсутні |
| Відсутня інформація | – Відсутні |

1.2.2 Резюме важливих ризиків

Парацетамол

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність/порушення функції печінки (внаслідок прийому пацієнтами з раніше існуючими захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, недоїданням, зневодненням, дорослими з недостатньою вагою, пацієнтами, які отримують індуктори ферментів печінки, передозуванням) | |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | Гепатотоксичність/порушення функції печінки (внаслідок прийому пацієнтами із наявними захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, недоїданням, зневодненням, дорослими з недостатньою вагою, пацієнтами, які отримують індуктори ферментів печінки, передозуванням) включено до важливого ідентифікованого ризику через потенційну гепатотоксичність парацетамолу (зокрема в групі ризику) поряд із важкими наслідками такої гепатотоксичності. Однак під час післяреєстраційного спостереження до 6 червня 2019 року компанія Procter & Gamble не отримала інформації про жоден випадок. |
| Фактори ризику та групи ризику | <p>Ураження печінки вважається можливим у дорослих, які приймали по 10 г і більше парацетамолу, та в дітей, які приймали понад 150 мг на 1 кг маси тіла. Прийом більше 5 г парацетамолу може призвести до ураження печінки, якщо пацієнт отримує тривале лікування карбамазепіном, фенобарбітоном, фенітоїном, примідоном, рифампіцином, звіробоем або іншими препаратами, що індукують печінкові ферменти; регулярно вживає алкоголь або може втрачати глутатіон, наприклад, через розлади харчування, муковісцидоз, ВІЛ-інфекцію, голодування або кахексію (розділ «Передозування» ІМЗ). Порушення функції печінки також є фактором ризику ураження печінки.</p> <p>Генетична мінливість є важливим фактором сприйнятливості до гепатотоксичної дії парацетамолу.¹ Поліморфізм глюкуронозилтрансфераз пов'язаний із різними наслідками токсичності парацетамолу через змінену метаболічну здатність печінки.²</p> <p>Сприйнятливість до гепатотоксичності при прийомі терапевтичних доз парацетамолу може підвищуватися у осіб віком ≥ 65 років через пов'язане з віком зменшення об'єму печінки, кровотоку та змін у метаболізмі та кліренсі препарату.³ Вік > 40 років також пов'язаний зі збільшенням ризику пов'язаної з парацетамолом печінкової недостатності, трансплантації печінки та смерті.⁴</p> <p>Передозування:</p> <p>Передозування парацетамолу — препарату, який найчастіше використовується для заподіяння собі шкоди дітьми та підлітками: 58,2 % із 7150 епізодів заподіяння шкоди самому собі в Англії за період 2000–2007 рр. пов'язані з парацетамолом.⁵</p> <p>Жителі Заходу вважаються більш сприйнятливими до гепатотоксичних ефектів передозування парацетамолу як порівняти з пацієнтами з Азії. Серед багатонаціонального населення країн Азії рівень гепатотоксичності після прийому високих доз парацетамолу (у середньому 10 г) був низьким (7,3 % [75/1024] пацієнтів), і в жодного з пацієнтів не розвинулася гостра печінкова недостатність. Для порівняння: серед населення західних країн рівень гепатотоксичності через прийом парацетамолу становив, за відомостями, що є в нас, від 15 % до 36 %.⁶</p> <p>Хронічні алкоголіки мають особливо високий ризик пошкодження печінки після передозування парацетамолом.</p> <p>Пацієнти з порушенням функції печінки.</p> <p>У пацієнтів із печінковою дисфункцією теоретичними факторами ризику</p> |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність/порушення функції печінки (внаслідок прийому пацієнтами з раніше існуючими захворюваннями печінки, хронічним алкоголізмом, недоїданням, зневодненням, дорослими з недостатньою вагою, пацієнтами, які отримують індуктори ферментів печінки, передозуванням) | |
| | <p>гепатотоксичності парацетамолу називають уповільнення метаболізму парацетамолу, підвищення активності системи CYP або спустошення запасів глутатіону.⁷</p> <p>Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю.</p> <p>У пацієнтів із порушенням функції нирок рівень циркулюючого глутатіону знижується з прогресуванням ниркової недостатності (вимірюється за кліренсом креатиніну).⁸ Виснаження запасів глутатіону через накопичення NAPQI є основним механізмом некрозу печінки, викликаного парацетамолом.⁹ Таким чином, пацієнти зі значним порушенням функції нирок можуть бути більш уразливими до гепатотоксичності, викликаного парацетамолом.</p> <p>Прийом у комбінації із препаратами, що індукують ферменти печінки.</p> <p>Пацієнти, які приймають певні ліки, можуть мати ризик пошкодження печінки внаслідок потенціювання гепатотоксичності парацетамолу. Таким чином, пацієнти, які тривалий час приймають препарати, що індукують печінкові ферменти (як-от карбамазепін, фенобарбітон, фенітоїн, примідон, рифампіцин і звіробій), вважаються групою ризику пошкодження печінки при меншому споживанні (5 г) парацетамолу, ніж у загальній популяції (10 г; розділ «Передозування» ІМЗ).</p> <p>Вважається, що регулярне вживання алкоголю сприяє сприйнятливості жителів Заходу до гепатотоксичної дії парацетамолу.⁶</p> |
| Заходи з мінімізації ризиків | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none">• Розділ «Протипоказання» ІМЗ.• Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші типи взаємодій» ІМЗ.• Розділ «Спеціальні застереження та особливості застосування» ІМЗ. Це включає рекомендації щодо того, що пацієнти з порушенням функції печінки та пацієнти, які отримують тривале лікування високими дозами парацетамолу, повинні контролювати функцію печінки під час прийому препарату.• Розділ «Передозування» ІМЗ.• Розділ «Побічні ефекти» ІМЗ.• Розмір упаковки.• Форма випуску препарату. <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні</p> |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливий ідентифікований ризик: взаємодія з варфарином або іншими кумаринами | |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | <p>Взаємодія з варфарином або іншими кумаринами включена до важливого ідентифікованого ризику, оскільки антикоагулянтний ефект варфарину та інших кумаринів може бути посилений тривалим регулярним щоденним прийомом парацетамолу з підвищеним ризиком кровотечі. Однак під час післяреєстраційного спостереження до 6 червня 2019 року компанія P&G не отримала інформації про жоден випадок.</p> |

| | |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Фактори ризику та групи ризику | Пацієнти, які приймають варфарин та інші похідні кумарину, можуть мати підвищений ризик кровотечі. Таким чином, групи ризику включають тих, хто з більшою ймовірністю вживає ці препарати, зокрема осіб похилого віку. ¹⁰ |
| Заходи з мінімізації ризиків | Рутинні заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none">• Розділ «Протипоказання» ІМЗ.• Розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші типи взаємодій» ІМЗ.• Розділ «Спеціальні застереження та особливості застосування» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні |

| | |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливий ідентифікований ризик: Тяжкі шкірні реакції | |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | Тяжкі шкірні реакції включені до важливого ідентифікованого ризику та перераховані як побічні ефекти в ІМЗ. Такі реакції можуть бути летальними; однак під час післяреєстраційного спостереження випадків тяжких шкірних реакцій не спостерігалось. |
| Фактори ризику та групи ризику | <p>Синдром Стівенса - Джонсона (ССД)/токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) більшою мірою пов'язаний з особами азійського та африканського походження, а також із поширеністю алелів сприйнятливості до людського лейкоцитарного антигену, який несуть різні етнічні популяції.¹¹ Прийом препаратів супутньої терапії, як-от алопуринол, може підвищити ризик тяжких шкірних реакцій в осіб з певними алелями лейкоцитарного антигену людини.¹²</p> <p>Частота виникнення ТЕН зростає з віком, частіше на нього страждають жінки, ніж чоловіки, при цьому групи підвищеного ризику включають пацієнтів з ослабленим імунітетом, пацієнтів із генотипом повільного ацетилювання та пацієнтів із пухлинами головного мозку, які проходять променевою терапією та отримують супутнє лікування протиепілептичними препаратами.¹³ Крім того, ВІЛ-інфекція, вірус герпесу людини 6-го типу, цитомегаловірус і вірус Епштейна-Барра також можуть спричинити уразливість до ССД/ТЕН.¹⁴</p> <p>Препарати, які найчастіше пов'язують з ССД/ТЕН, — це антибіотики, нестероїдні протизапальні препарати та протисудомні препарати.¹⁵</p> <p>Зазвичай найважливішим фактором ризику реакцій гіперчутливості до препарату є попередня реакція на ту саму або споріднену сполуку. Таким чином, пацієнти, в яких раніше спостерігалась реакція на парацетамол, можуть мати підвищений ризик подальшої реакції гіперчутливості на цей препарат; проте атопія в анамнезі, здається, не пов'язана з більшістю зареєстрованих випадків.¹⁵ Вочевидь простежується тенденція вищого рівня захворюваності серед осіб жіночої статі.¹⁶</p> <p>Специфічні для пацієнта фактори ризику, пов'язані зі ступенем тяжкості анафілактичних реакцій загалом, включають вік, супутні захворювання та супутня медикаментозна терапія.¹⁷ Існують додаткові фактори ризику, які не так чітко визначені, включаючи дефекти шляхів розпаду медіаторів, лихоманку, гостру інфекцію, менструацію, емоційний стрес і порушення режиму.¹⁷</p> |

| | |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Заходи з мінімізації ризиків | Рутинні заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none">• Розділ «Протипоказання» ІМЗ.• Розділ «Побічні ефекти» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1.2.3 План післяреєстраційного розвитку

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення, або певні зобов'язання щодо лікарського засобу Вікс АнтиГрип Макс відсутні.

Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Для лікарського засобу Вікс АнтиГрип Макс не вимагається жодних досліджень.

1.3 Список посилань частини VI

1. Maclachlan AJ, Hilmer SN, Le Couteur DG. Variability in response to medicines in older people: phenotypic and genotypic factors. *Clin Pharmacol Ther* 2009 Apr;85(4):431-3.
2. Ben-Shachar R, Chen Y, Luo S, Hartman C, Reed M, Nijhout HF. The biochemistry of acetaminophen hepatotoxicity and rescue: a mathematical model. *Theor Biol Med Model* 2012 Dec 19;9:55.
3. Mitchell SJ, Kane AE, Hilmer SN. Age-related changes in the hepatic pharmacology and toxicology of paracetamol. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011:624156.
4. Schmidt LE. Age and paracetamol self-poisoning. *Gut* 2005 May;54(5):686-90.
5. Hawton K, Bergen H, Waters K, Ness J, Cooper J, Steeg S, et al. Epidemiology and nature of self-harm in children and adolescents: findings from the multicentre study of self-harm in England. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012 Jul;21(7):369-77.
6. Marzilawati AR, Ngau YY, Mahadeva S. Low rates of hepatotoxicity among Asian patients with paracetamol overdose: a review of 1024 cases. *BMC Pharmacol Toxicol* 2012 Sep 28;13(1):8.
7. McNeil. Consumer & Speciality Pharmaceuticals. Background package on acetaminophen for the 19 September 2002 Nonprescription Drugs Advisory Committee Meeting.
8. Santangelo F, Witko-Sarsat V, Drüeke T, Descamps-Latscha B. Restoring glutathione as a therapeutic strategy in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Aug;19(8):1951-5.
9. Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010;(196):369-405.
10. Ouirke W, Cahill M, Perera K, Sargent J, Conway J. Warfarin prevalence, indications for use and haemorrhagic events. *Ir Med J* 2007 Mar;100(3):402-4.
11. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, et al. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res* 2018:6431694.
12. Su SC, Hung SI, Fan WL, Dao RL, Chung WH. Severe Cutaneous Adverse Reactions: The Pharmacogenomics from Research to Clinical Implementation. *Int J Mol Sci* 2016 Nov 15;17(11):pii: E1890.

13. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int* 2006 Mar;55(1):9-16.
14. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang JW, Zhang J, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018 Feb 11;4320195.
15. Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, Youlten LJ, Dugué P, Friedmann PS, et al. BSACI guidelines for the management of drug allergy. *Clin Exp Allergy* 2009 Jan;39(1):43-61.
16. Ayonrinde OT, Saker BM. Anaphylactoid reactions to paracetamol. *Postgrad Med J* 2000 Aug;76(898):501-2.
17. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S161-81.