

## VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Комбінований ЛЗ **Мілістан Мультисимптомний**, до складу якого входять парацетамол, цетиризин, хлорфенірамін та декстрометорфан, використовується для симптоматичного лікування грипу та інших гострих респіраторно-вірусних інфекцій (ГРВІ), що супроводжуються сухим подразнюючим кашлем, підвищенням температури тіла, болем у м'язах і суглобах, головним болем, закладенням носа, нежитем, слезотечею та алергією.

ГРВІ, включаючи грип – найбільш поширені інфекційні хвороби, що вражають усі вікові групи населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце – навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно на ГРВІ хворіють 10 – 14 млн. осіб, що становить 25 – 30% усієї та близько 75 – 90% інфекційної захворюваності в Україні. Експерти ВООЗ відзначають, що ця найпоширеніша в людській популяції група хвороб в останні роки має постійну тенденцію до збільшення. Соціальні причини, що пов'язані з глобальним процесом постійного зростання урбанізації, більш тісні контакти людей практично в будь-якій точці земної кулі та посилення міжконтинентальних міграційних процесів сприятимуть подальшому поширенню ГРВІ [4, 5].

Повітряний шлях передавання збудника, висока сприйнятливість населення практично до всіх збудників ГРВІ – зумовлює основну епідеміологічну особливість – швидкість та широту їхнього розповсюдження. ГРВІ практично необмежені, суттєво зростають в умовах у періоди сезонного імунодефіциту, що виникає в зимовий та зимово-весняний періоди. Іноді спалахи можуть виникати й у більш ранній період, хоча це швидше виняток, ніж правило.

Неодноразові випадки ГРВІ навіть під час сезонного підвищення захворюваності зумовлені відсутністю перехресного імунітету не лише між представниками окремих груп, а й між окремими сероварами в межах одного збудника. Суттєвим є також те, що ці збудники досить стійкі в зовнішньому середовищі [4, 5].

Реальна відсутність можливості застосування методів специфічної діагностики для етіологічного розшифрування кожного випадку захворювання не дозволяє виявити справжній рівень поширеності ГРВІ. Поширеність цих хвороб на земній кулі, залучення в епідемічний процес великої кількості людей, інколи тяжкі наслідки, значні економічні збитки зумовлюють актуальність респіраторних вірусних інфекцій для людства [5].

### VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Велика кількість симптомів, які притаманні гострим респіраторним вірусним інфекціям та грипу, визначає необхідність щодо застосування одночасного застосування багатьох препаратів. Проведено клінічне дослідження для оцінки ефективності та безпеки комбінації парацетамолу, цетиризину, хлорфенаміну та декстрометорфану при симптоматичному лікуванні застудних захворювань у дорослих. У цьому дослідженні взяли участь 146 осіб у віці від 18 до 60 років, які мали середньо-важкий перебіг простудних захворювань: 73 пацієнта отримали комбінацію парацетамолу, хлорфенаміну та фенілефрину, 73 пацієнтам було призначено плацебо (засіб без фармакологічної дії), 5 капсул на добу протягом 48-72 годин. Порівняння у двох групах показало, що симптоми застуди швидше зменшились у групі

лікування, ніж у групі порівняння. Комбінація з фіксованою дозою парацетамолу, хлорфенаміну та фенілефрину була більш ефективною, ніж плацебо, при симптоматичному лікуванні застудного або грипоподібного синдрому у дорослих. Досліджуваний препарат був настільки ж безпечним, як і плацебо. Комбінація парацетамолу, хлорфенаміну та фенілефрину може бути ефективним та безпечним вибором для лікування застудних захворювань.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Paulo Dornelles Picon, Marisa Boff Costa, Rafael da Veiga Picon, Lucia Costa Cabral Fendt, Maurício Leichter Suksteris, Indara Carmanim Saccolotto, Alicia Dorneles Dornelles, and Luis Felipe Carissimi Schmidt Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2013

### VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Оскільки ЛЗ **Мілістан Мультисимптомний** відноситься до комбінованих препаратів, що містять парацетамол, цетиризин, хлорфенірамін та декстрометорфан, то заявником буде відслідковуватися поява нових даних щодо їх взаємодії та профілю безпеки.

### VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Передбачуваність (запобігання)
Реакції гіперчутливості	Оскільки <b>Мілістан Мультисимптомний</b> - це комбінований препарат, що містить парацетамол, цетиризин, хлорфенірамін, декстрометорфан та ряд допоміжних речовин, при його застосуванні можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, включаючи анафілаксію, анафілактичний шок, шкірний свербіж, висипання на шкірі і слизових оболонках, ангіоневротичний набряк, мультиформну ексудативну еритему (у т.ч. синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .
Гепатотоксичність/порушення функції печінки	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить парацетамол та цетиризин, при його застосуванні може розвиватися гепатотоксична дія вказаних компонентів у випадку перевищення рекомендованих доз. Зокрема,	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .

	<p>ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів з додатковими факторами ризику щодо враження печінки (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших препаратів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад: розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голодування, кахексія, циротичні враження печінки, одночасний прийом інших препаратів, що містять парацетамол) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести до ураження печінки.</p>	
<p>Передозування парацетамолу та інших діючих речовин комбінованого препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b>.</p>	<p>Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> належить до категорії безрецептурних препаратів, існує ризик ненавмисного чи навмисного передозування із розвитком відповідних негативних наслідків токсичної дії кожної діючої речовини препарату, особливо парацетамолу. Зокрема, ураження печінки можливе у дорослих, які прийняли 10 г і більше парацетамолу, та у дітей, які прийняли більше 150 мг/кг маси тіла. У пацієнтів з додатковими факторами ризику щодо враження печінки (тривалий прийом карбамазепіну, фенобарбітону, фенітоїну, примідону, рифампіцину, звіробою або інших препаратів, що індукують печінкові ферменти; зловживання алкоголем; недостатність глутатіонової системи, наприклад: розлади травлення, муковісцидоз, ВІЛ-інфекція, голодування, кахексія, циротичні враження печінки, одночасний прийом інших препаратів, що містять парацетамол) прийом 5 г або більше парацетамолу може призвести</p>	<p>Врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b>; зберігання препарату у недоступному для дітей та інших вразливих категорій пацієнтів (пацієнти із проблемами зі сторони зору, психічними захворюваннями, тощо). обмежена кількість препарату в одній упаковці; відповідна застережлива інформація в інструкції препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b>. надання відповідних застережливих рекомендацій пацієнту з боку лікаря та/або фармацевта.</p>

	до ураження печінки.	
Застосування з алкоголем	Препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> - це комбінований препарат, що містить парацетамол, хлорфенірамін та декстрометорфан. Відомо, що парацетамол входить до переліку заборонених до сумісного застосування із алкоголем ЛЗ, оскільки за таких умов значно посилюються його гепатотоксичні властивості. Також при сумісному застосуванні хлорфеніраміну із алкоголем посилюється його гальмівний вплив на нервову систему. Аналогічно парацетамолу, токсичні властивості декстрометорфану посилюються на фоні застосування алкоголю.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .
Виникнення клінічно значущих взаємодій	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить парацетамол, цетиризин, фенірамін та декстрометорфан, речовини на метаболізм яких можуть впливати інші ЛЗ, при його застосуванні з іншими препаратами за певних умов можуть виникати клінічно значущі взаємодії. Найважливіші із тих, що відомі на сьогоднішній день, перераховані нижче. <u>Парацетамол:</u> 1) ризик кровотеч: антикоагулянти (варфарин); 2) ризик посилення гепатотоксичності: індуктори печінкових ферментів (протисудомні, барбітурати, рифамціцин, ізоніазід, етанолвмісні ЛЗ). <u>Хлорфенірамін:</u> 1) ризик посилення пригнічуючого впливу ЦНС: снодійні засоби, барбітурати, заспокійливі засоби, нейролептики, транквілізатори, анестетики, наркотичні анальгетики, етанолвмісні засоби; 2) ризик посилення антихолінергічної дії: атропін, спазмолітики, трициклічні антидепресанти та протипаркінсонічні препарати. <u>Декстрометорфан:</u>	Врахування рекомендацій щодо уникання потенційно небезпечних комбінацій препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> з іншими препаратами.

	<p>1) протипоказано: аміодарон, пароксетин, пропафенон, тіридазин.</p> <p>2) ризик серотонітового синдрому: флуоксетином, інгібітори MAO.</p> <p>3) ризик посилення токсичності декстрометорфану: галоперидол, етанолмістні ЛЗ.</p>	
Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок.	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить парацетамол, цетиризин, фенірамін та декстрометорфан, речовини, що у незміненому стані, чи у вигляді метаболітів виводяться нирками (в переважній кількості), при його застосуванні у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок може зменшуватися виведення препарату і, відповідно, подовжуватися період напіввиведення.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> хворим із тяжкими порушеннями функції нирок.
Застосування у пацієнтів із захворюваннями крові.	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить парацетамол, при його застосуванні може розвиватися гематотоксична дія у випадку перевищення рекомендованих доз, яка проявляється зниженням кровотворення (агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія) або гемолізом еритроцитів (гемолітична анемія, сульфгемоглобінемія, метгемоглобінемія).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .
Бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів.	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить парацетамол, при його застосуванні може розвиватися бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших нестероїдних протизапальних лікарських засобів.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .
Затримка сечі	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить цетиризин, при його застосуванні може розвиватися затримка сечі, особливо на фоні захворювань уретри та простати та	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан</b>

	обструкції шийки сечового міхура.	<b>Мультисимптомний</b>
Психічні розлади (депресія, суїцидальні думки)	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить цетиризин, при його застосуванні можуть розвиватися психічні розлади депресивного характеру. Зазвичай дані розлади виникають на фоні тривалого застосування препарату.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .
Судоми	Оскільки комбінований препарат <b>Мілістан Мультисимптомний</b> містить цетиризин, при його застосуванні можуть розвиватися судомні напади.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування препарату <b>Мілістан Мультисимптомний</b> .

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Немає інформації.

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Ризик	Діюча речовина	Що відомо
Застосування у вагітних жінок	<i>Парацетамол</i>	Відповідні епідеміологічні дані свідчать про відсутність негативного впливу парацетамолу у рекомендованих дозах на вагітність, ембіональний/фетальний розвиток, протікання пологів чи післяпологового періоду.
	<i>Цетиризин</i>	Доклінічні дослідження не вказують на прямий чи опосередкований негативний вплив цетиризину на вагітність, ембіональний/фетальний розвиток, протікання пологів чи післяпологового періоду. Відповідні епідеміологічні дані щодо безпеки застосування цетиризину у даної категорії пацієнтів відсутні.
	<i>Хлорфенірамін</i>	Дані щодо безпеки застосування хлорфеніраміну у даної категорії пацієнтів відсутні. Використання в третьому триместрі може привести до реакцій у новонароджених дітей.
	<i>Декстрометорфан</i>	Дані щодо безпеки застосування декстрометорфану у даної категорії пацієнтів відсутні.

Застосування у жінок, що годують груддю	<i>Парацетамол</i>	Парацетамол виводиться з організму з грудним молоком в незначній кількості. Опубліковані дані демонструють можливість застосування парацетамолу під час годування груддю.
	<i>Цетиризин</i>	Цетиризин виводиться з організму з грудним молоком (від 25% до 90%)
	<i>Хлорфенірамін</i>	Хлорфенірамін як антигістамінний засіб пригнічує лактацію та виводиться з організму з грудним молоком.
	<i>Декстрометорфан</i>	Дані щодо виділення у грудне молоко декстрометорфану відсутні.
Застосування у дітей віком до 4-х років	<i>Парацетамол</i>	Дані щодо безпеки застосування у дітей віком до 6 років відсутні.
	<i>Цетиризин</i>	Відповідні епідеміологічні дані щодо безпеки застосування у даної категорії пацієнтів відсутні.
	<i>Хлорфенірамін</i>	Дані щодо безпеки застосування у дітей віком до 6 років відсутні.
	<i>Декстрометорфан</i>	Дані щодо безпеки застосування у дітей віком до 12 років відсутні.

#### VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Власниками РП монокомпонентних референтних препаратів (*Panadol* (парацетамол (додаток 3.1.)); *Piriteze Allergy Tablets* (цетиризину гідрохлорид (додаток 3.2)); *Robitussin Dry Cough Medicine* (декстрометорфану гідробромід (додаток 3.3)) та *Piriton Tablets* (хлорфеніраміну малеат (додаток 3.4)) не застосовувалися додаткові заходи по мінімізації ризиків. Усі питання, пов'язані із ризиками застосування діючих речовин ЛЗ **Мілістан Мультисимптомний** та рекомендації щодо їх мінімізації повністю відображені в оновленій інструкції препарату та в чинних SPC монокомпонентних референтних препаратів, що вказані вище.

Тому, заявником комбінованого ЛЗ **Мілістан Мультисимптомний**, що містить парацетамол, цетиризин, декстрометорфан та хлорфенірамін, буде використовуватися рутинний фармакогляд, і не будуть застосовуватися додаткові заходи по мінімізації ризиків, що потребують використання нестандартної діяльності по фармаконагляду.

**VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ**

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ **Мілістан Мультисимптомний, суспензія оральна**.

**VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ**

*Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу*

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1/2019	18.02.2019	<p><b><u>Важливі виявлені ризики.</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Реакції гіперчутливості.</li> <li>2. Гепатотоксичність/порушення функції печінки.</li> <li>3. Передозування парацетамолу та інших діючих речовин комбінованого ЛЗ Мілістан Мультисимптомний.</li> <li>4. Застосування з алкоголем.</li> <li>5. Виникнення клінічно зачущих взаємодій.</li> <li>6. Застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок.</li> <li>7. Застосування у пацієнтів із захворюваннями крові.</li> <li>8. Бронхоспазм у пацієнтів, чутливих до ацетилсаліцилової кислоти та до інших НПЗП.</li> <li>9. Затримка сечі.</li> <li>10. Психічні розлади (депресія, суїцидальні думки).</li> <li>11. Судоми.</li> </ol> <p><b><u>Важливі потенційні ризики</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Немає інформація.</li> </ol> <p><b><u>Відсутня інформація</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Застосування у вагітних жінок.</li> <li>2. Застосування у жінок, що годують груддю.</li> <li>3. Застосування у дітей віком до 4-х років.</li> </ol>	<p>Всі питання, пов'язані з ризиками і рекомендаціями щодо їх мінімізації повністю відображені в діючій інструкції для медичного застосування ЛЗ <b>Мілістан Мультисимптомний</b> каплеті, вкриті оболонкою</p> <p>Заявником буде використовуватися рутинний фармакогляд, і не будуть застосовуватися додаткові заходи щодо мінімізації ризиків, що вимагають використання за нестандартною діяльності фармаконадзора.</p>





**ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

Версія: 2/2019

**Мілістан Мультисимптомний,  
суспензія оральна**