

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА, таблетки по 500 мг,
по 10 таблеток у блістері, по 1, 2 або 10 блістерів в пачці з картону
МНН — Mefenamic acid

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА, таблетки по 500 мг по 10 таблеток у блістері, по 1, 2 або 10 блістерів в пачці з картону, використовується за такими показаннями: гострі респіраторні вірусні інфекції та грип. Біль низької та середньої інтенсивності: м'язовий, суглобовий, травматичний, зубний, головний біль різної етіології, післяопераційний і післяпологовий біль.

Первинна дисменорея. Дисфункціональні менорагії, у тому числі спричинені наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, за відсутності патології тазових органів.

Запальні захворювання опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, ревматизм, хвороба Бехтерева.

1. Гострі респіраторні вірусні інфекції та грип.

Гострі респіраторні інфекції (ГРІ) – 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 ГРІ 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 ГРІ.

За захворювання на грип протікають у вигляді епідемій, що виникають кожні 2 – 3 роки. У 20 сторіччі людство пережило три пандемії грипу. Внаслідок найгіршої з них – епідемії іспанського грипу – 1918-го року загинули десятки мільйонів людей. Внаслідок пандемій 1957 і 1968 рр. загинули від одного до двох мільйонів людей. Сьогодні ситуація є такою, що звичайний вірус сезонного грипу спричиняє до 500 тисяч смертей щороку.

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_499ykpmd_gri.pdf

<https://www.webcardio.org/unifikovanyj-klinichnyj-protokol-ekstrenoji-dopomoghy-ghostri-respiratorni-infektsiji-v-tomu-chysli-ghryp.aspx>

2. Біль низької та середньої інтенсивності: м'язовий, суглобовий, травматичний, зубний, вушний, головний біль різної етіології, післяопераційний і післяпологовий біль.

За даними ВООЗ, виходячи з масштабів поширення у розвинених країнах, щодо болю цілком можна застосувати термін «пандемія». Больові відчуття становлять до 40% від усіх скарг при зверненнях за первинною медичною допомогою.

Проблема лікування післяопераційного болю залишається актуальною як в нашій країні, так і за кордоном. В одному з найбільш великих досліджень (близько 20000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні больові відчуття середньої

інтенсивності були відзначені в 29,7% (26,4-33%) випадків, високої інтенсивності - в 10,9% (8,4-13,4%) випадків.

[https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/4%2821%29/pages-66-68/farmakoterapiya-bolovogo-sindromu-Dolin S., Cashman J., Bland J. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. Br. J. Anaesth., 2002; 89: 409-423.](https://rpht.com.ua/ua/archive/2011/4%2821%29/pages-66-68/farmakoterapiya-bolovogo-sindromu-Dolin-S.,-Cashman-J.,-Bland-J.Effectiveness-of-acute-postoperative-pain-management-I.Evidence-from-published-data.Br.-J.-Anaesth.,-2002;-89:-409-423)

3. Первинна дисменорея. Дисфункціональні менорагії, у тому числі спричинені наявністю внутрішньоматкових контрацептивів, за відсутності патології тазових органів.

За даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2013 р. на розлади менструального циклу вперше захворіло 116182 жінок репродуктивного віку або 11,02 на 1000 жінок репродуктивного віку і 17833 дівчат (15 - 17 років) або 29,11 на 1000 дівчат.

За період 2008 - 2013 рр. захворюваність на розлади менструальної функції у жінок репродуктивного віку збільшилась на 4,5% (2008 р. - 10,52, 2013 р. - 11,02).

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_353_ukpmd_amk.pdf

4. Запальні захворювання опорно-рухового апарату: ревматоїдний артрит, ревматизм.

Ревматичні хвороби (РХ) розглядаються у всьому світі як одна з найбільш розповсюджених патологій та як одна з найбільш значущих медичних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства. РХ суттєво знижують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку. За даними відділу медичної статистики МОЗ в 2010 р. захворюваність ревматоїдного артриту (РА) в абсолютних показниках становила 6190 хворих (серед яких понад 52 000 – особи працездатного віку).

Втрата працездатності і зростання інвалідності є найважливішим соціально-економічним наслідком РА. Непрацездатність може виникати вже на ранній стадії розвитку хвороби і стає пожиттєвою проблемою у 27 % хворих на РА протягом перших трьох років після початку хвороби, а через 8-11 років виникає приблизно у 85 % пацієнтів, які потребують постійного сучасного медикаментозного лікування, проведення реабілітаційних заходів, обов'язкової госпіталізації при загостренні хвороби, нерідко складних ортопедичних оперативних втручань.

<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14#Text>

5. Запальні захворювання опорно-рухового апарату: хвороба Бехтерева.

Анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева) зазвичай дебютує в молодому віці, його розвиток у віці 45 років і старше спостерігається вкрай рідко. Середній вік дебюту цієї хвороби – від 20 до 40 років. АС частіше зустрічається у чоловіків, але нерідко спостерігається і в жінок, у яких зазвичай має більш доброякісний перебіг і не призводить до вираженої деформації хребта. Розповсюдженість АС асоціюється з частотою виявлення HLA-B27 і варіює в широких межах – від 0,15% у Фінляндії до 1,4% у Норвегії і навіть до 2,5% серед дорослого населення ескімосів Аляски, але загалом становить 1:200 дорослого населення, тобто 0,05%.

В Україні поширеність АС не перевищує 3–4 випадків на 10 тис. дорослого населення, причому в деяких областях вона ще нижче, тоді як у світі цей показник варіює у межах 50–200 осіб на 10 тис. Слід підкреслити, що за останні роки в нашій країні все-таки спостерігається зростання кількості таких хворих, що може бути пов'язано з поліпшенням діагностики, зокрема з все ширшим застосуванням у рутинній клінічній практиці магнітно-

резонансної томографії (МРТ), завдяки якій можлива рання діагностика АС ще до появи його рентгенологічних змін і, насамперед, сакроілеїту.

<https://kiai.com.ua/ua/archive/2016/3%2892%29/pages-20-25/suchasni-pidhodi-do-likuvannya-ankilozuyuchogo-spondiloartritu-z-akcentom-na-biologichnu-terapiyu->

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність використання мефенамінової кислоти в поєднанні зі стандартною медичною допомогою порівняно зі стандартною медичною допомогою окремо для лікування COVID-19: рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження

Мефенамінова кислота є нестероїдним протизапальним препаратом, який виявляє широкий спектр протизапальної, жарознижувальної, знеболювальної та ймовірно противірусної дії. У цьому дослідженні оцінювалась ефективність лікування мефенаміновою кислотою в поєднанні зі стандартною медичною допомогою порівняно зі стандартною медичною допомогою плюс плацебо в амбулаторних пацієнтів із коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19; мазки з носа/ротоглотки, позитивні результати ПЛР-тесту на зворотну транскрипцію для тяжкого гострого захворювання респіраторний синдром коронавірус 2).

Це дослідження є проспективним рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням у двох групах з паралельними групами фази II, у якому проаналізовано 36 пацієнтів. Протягом 14-денного періоду спостереження було оцінено два аспекти: 1) час досягнення прийняттого пацієнтом стану симптомів (PASS) і 2) останній день кожного прояву симптомів COVID-19. Побічні ефекти були оцінені. Клінічна тяжкість у всіх пацієнтів у дослідженні була легкою (88,9%) та середньою (11,1%). Контрольна група (плацебо) досягла PASS на $8,0 \pm 1,3$ день порівняно з $4,4 \pm 0,8$ днем у групі мефенамінової кислоти ($P=0,020$, аналіз Каплана-Майєра з використанням логарифмічних тестів). Пацієнти, які отримували мефенамінову кислоту плюс стандартну медичну допомогу, мали приблизно в 16 разів вищу ймовірність досягнення PASS на 8 день (скоригований ВР, 15,57; 95% ДІ, 1,22-198,71; $P=0,035$), порівняно з плацебо плюс стандартна медична допомога група. Усі симптоми тривали менше днів у групі мефенамінової кислоти порівняно з групою плацебо; однак лише симптоми головного болю ($P=0,008$), ретроорбітального болю в очах ($P=0,049$) і болю в горлі ($P=0,029$) показали статистично значущі відмінності.

Експериментальне лікування не викликало серйозних побічних ефектів. Загалом це дослідження демонструє, що застосування мефенамінової кислоти помітно зменшило симптоматику та час досягнення PASS у амбулаторних пацієнтів із COVID-19. Завдяки можливим противірусним ефектам і потужним протизапальним механізмам мефенамінова кислота може виявитися корисною для лікування COVID-19 у поєднанні з іншими препаратами, включаючи нові противірусні засоби (ремдесивір, молнупіравір або фавіпіравір). Однак для підтвердження цих висновків також необхідні майбутні дослідження.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35029292/>

Одноразова доза пероральної мефенамінової кислоти для лікування гострого післяопераційного болю у дорослих

Довідка: Мефенамінова кислота є нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ). Найчастіше використовується для лікування болю при дисменореї протягом короткого терміну (сім днів або менше), а також легкого або помірного болю, включаючи головний біль, зубний біль, післяопераційний і післяпологовий біль. Вона широко доступна у багатьох країнах світу.

Цілі: Оцінити ефективність одноразової пероральної мефенамінової кислоти при гострому післяопераційному болю та будь-яких пов'язаних з ним побічних ефектах.

Стратегія пошуку: ми здійснили пошук у Cochrane CENTRAL, MEDLINE, EMBASE та Оксфордській базі даних щодо полегшення болю за дослідженнями до грудня 2010 року.

Критерії відбору: одноразова пероральна доза, рандомізовані, подвійні сліпі, плацебо-контрольовані дослідження мефенамінової кислоти для полегшення встановленого помірною та сильного післяопераційного болю у дорослих.

Збір і аналіз даних. Дослідження оцінювали на предмет методологічної якості та даних, отриманих двома авторами огляду незалежно один від одного. Сумарне загальне полегшення болю (TOTPAR) або різниця інтенсивності болю (SPID) протягом 4-6 годин використовувалося для розрахунку кількості учасників, які досягли принаймні 50% полегшення болю. Ці отримані результати були використані для розрахунку з 95% довірчими інтервалами відносної користі порівняно з плацебо та кількості необхідних для лікування (NNT) для одного учасника, щоб відчути щонайменше 50% полегшення болю протягом 4-6 годин. Кількість учасників, які використовували невідкладні препарати протягом певних періодів часу, і час до використання невідкладних ліків шукали як додаткові міри ефективності. Було зібрано інформацію про побічні явища та відміни.

Основні результати: чотири дослідження з 842 учасниками відповідали критеріям включення; 126 учасників отримували мефенамінову кислоту 500 мг, 67 — мефенамінову кислоту 250 мг, 197 — плацебо, а 452 — лігнокаїн, аспірин, зомепірак або німесулід. Учасники відчували біль після видалення третього моляра, епізіотомії та ортопедичної операції. NNT для принаймні 50% полегшення болю протягом 6 годин при одноразовій дозі мефенамінової кислоти 500 мг порівняно з плацебо становив 4,0 (2,7 до 7,1), а NNT для запобігання використанню невідкладних препаратів протягом 6 годин становив 6,5 (3,6 до 29). Було недостатньо даних для аналізу інших доз або активних препаратів порівняння, або кількості учасників, у яких спостерігалися будь-які побічні ефекти. У цих дослідженнях не було зареєстровано серйозних побічних ефектів або відміни побічних ефектів.

Висновки авторів: Мефенамінова кислота перорально у дозі 500 мг була ефективною для лікування помірною та сильного гострого післяопераційного болю, виходячи з обмежених даних. Ефективність інших доз, а також безпеку та переносимість оцінити не вдалося.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412904/>

Порівняння впливу мефенамінової кислоти та теукріуму поліуму на симптоми дисменореї

Довідкова інформація: первинна дисменорея є поширеною проблемою, і її наслідки погіршують якість життя багатьох жінок у всьому світі. Метою цього дослідження було дослідити вплив теукріуму поліуму порівняно з мефенаміновою кислотою при первинній дисменореї.

Матеріали та методи. Це потрійне сліпе рандомізоване клінічне дослідження було проведено на 70 неодружених студентках віком від 20 до 30 років, які навчалися в Університеті Шахід Бехешті (Тегеран, Іран) з жовтня 2014 року по лютий 2015 року. Їх випадковим чином розподілили на дві групи. У першій групі Т. polium (n = 35), які приймали 250 мг порошку Т. polium кожні 6 годин протягом перших 3 днів менструації протягом двох циклів. Друга група (n = 35) отримувала 250 мг мефенамінової кислоти. Тяжкість дисменореї визначали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Результати: між двома групами не було відмінностей щодо демографічних чи описових змінних. Включення VAS показало, що учасники в групах Т. polium і мефенамінової кислоти мали менший значний біль у 1-й і 2-й день місячних після лікування (P < 0,05). Жодних побічних ефектів не було зареєстровано в групах Т. polium і мефенамінової кислоти.

Висновок: Т. роііum був таким же ефективним, як і мефенамінова кислота, щодо зменшення вираженості болю при первинній дисменореї.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26850798/>

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Реакції гіперчутливості	Найчастішим ризиком, який виникає при застосуванні ЛЗ МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА, таблетки по 500 мг є реакції гіперчутливості до компонентів препарату, що включають шкірні висипи, шкірний свербіж, набряк обличчя, алергічний риніт, ангіоневротичний набряк, набряк гортані, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, кропив'янка, бульозний пемфігус, фоточутливість, астма, анафілаксія.	ЛЗ є протипоказаним особам із підвищеною чутливістю або індивідуальною непереносимістю до мефенамінової кислоти. Якщо ви помітили, алергічні реакції у вигляді подразнення шкіри, висипань, свербіжу, то вам необхідно терміново звернутися до лікаря. Ці побічні реакції вимагають скасування прийому ЛЗ та є протипоказаннями до наступного прийому.
2. Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, запальні захворювання кишечника. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорація.	Ризик розвитку виразки шлунку підвищується зі збільшенням дози НПЗЗ, у разі наявності виразки в анамнезі, у пацієнтів літнього віку. Існують повідомлення про випадки потенційно летальних шлунково-кишкових кровотеч, виразок або перфорацій, які виникали на будь-якому етапі лікування НПЗЗ незалежно від наявності попереджувальних симптомів або тяжких розладів з боку шлунково-кишкового тракту в анамнезі. Паління та вживання алкоголю є додатковими факторами ризику. Прийом мефенамінової кислоти може призвести до розладів з боку шлунково-кишкового тракту (наприклад, до діареї).	Ризик несприятливих подій, може бути мінімізований, наступними заходами: - приймайте найменшу ефективну дозу; - обмежте тривалість лікування; - приймайте ліки після їжі. - уникайте інших ліків, які можуть спричинити ураження шлунково-кишкового тракту; - у разі будь-якого дискомфорту у ділянці живота терміново зверніться до лікаря.

	Вони можуть виникати як одразу після застосування лікарського засобу, так і після довготривалого прийому.	
3. Тяжка серцева недостатність.	На тлі застосування препарату підвищується ризик розвитку серцевої недостатності.	При необхідності застосування мефенамінової кислоти пацієнтам із серцево-судинними і церебро-васкулярними захворюваннями слід звернутися за консультацією до лікаря. Лікарський засіб з обережністю призначати хворим при наявності гострої серцево-судинної недостатності. Під час лікування не можна збільшувати рекомендовану дозу або тривалість лікування. Не застосовувати при тяжкій серцевій недостатності.
4. Порушення функції печінки або нирок.	При застосуванні мефенамінової кислоти можливі помірні порушення функції печінки та нирок. Застосування НПЗЗ може призвести до дозозалежного зниження синтезу простагландинів і провокувати розвиток ниркової недостатності. Найвищий ризик розвитку даної реакції мають пацієнти з порушеннями функції нирок, печінки, серцевою недостатністю, пацієнти, які приймають діуретики, та пацієнти літнього віку.	Пацієнти, які застосовують мефенамінову кислоту тривалий час, мають перебувати під наглядом лікаря у зв'язку з можливістю виникнення порушень функції печінки та нирок. Пацієнтам, у яких виникли такі порушення, прийом лікарського засобу слід припинити. Не застосовувати при тяжких порушеннях функції печінки або нирок.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
1.Тривале застосування.	Відповідно до результатів клінічних досліджень та епідеміологічних даних, застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та протягом тривалого часу, може супроводжуватися деяким збільшенням ризику розвитку патології, спричиненої тромбозом артерій, наприклад інфаркту міокарда та інсульту. За даними ряду авторів, геморагії, ерозії і виразки

	слизової шлунково-кишкового тракту зустрічаються у 50–75% пацієнтів, які тривало приймають НПЗЗ. Доза і тривалість прийому НПЗЗ є одними з визначальних факторів ризику розвитку гастродуоденальних виразок і їх ускладнень.
2. Порушення жіночої фертильності.	Існують обмежені дані, що лікарські засоби, які пригнічують синтез циклооксигенази/простагландину, можуть погіршувати жіночу фертильність, впливаючи на овуляцію. Цей процес є оборотним після припинення лікування. Прийом мефенамінової кислоти може призвести до порушення жіночої фертильності та не рекомендується жінкам, які намагаються завагітніти. При застосуванні жінками при симптомах дисменореї і менорагії та відсутності лікувального ефекту необхідно звернутися до лікаря.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
1. Застосування в період вагітності або період годування груддю.	<p>Лікарський засіб не застосовують жінкам у період вагітності або годування груддю.</p> <p><u>Вагітність</u></p> <p>Пригнічення синтезу простагландинів може негативно вплинути на вагітність та/або розвиток ембріона/плода. Було показано, що введення тваринам інгібіторів синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- та постімплантаційних втрат і підвищення ембріофетальної смертності. Крім того, у тварин, яким вводили інгібітори синтезу простагландинів у період органогенезу, відзначали підвищення частоти виникнення різних вад розвитку, у тому числі аномалій серцево-судинної системи. Відповідно до результатів епідеміологічних досліджень застосування лікарських засобів, що пригнічують синтез простагландинів, на ранніх термінах вагітності збільшує ризик мимовільного абортів, виникнення вад розвитку серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалій серцево-судинної системи збільшувався з менш ніж 1 % до приблизно 1,5 %.</p> <p>З 20-го тижня вагітності застосування нестероїдних протизапальних засобів може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення застосування препарату. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки у плода після лікування НПЗЗ у другому триместрі вагітності, яке у більшості</p>

	<p>випадків проходило після припинення лікування. Застосування будь-якого інгібітора синтезу простагландинів у III триместрі вагітності може спричинити</p> <p><u>у плода:</u></p> <ul style="list-style-type: none">– розвиток серцево-легеневої токсичності (із передчасним звуженням/закриттям артеріальної протоки та легеневою гіпертензією);– дисфункцію нирок, яка може прогресувати до ниркової недостатності із розвитком олігогідрамніону (див. вище); <p><u>у матері та новонародженого, а також наприкінці вагітності:</u></p> <ul style="list-style-type: none">– збільшення часу кровотечі, антиагрегантний ефект, який може спостерігатися навіть при застосуванні лікарського засобу у низьких дозах;– пригнічення скоротливої активності матки, що призводить до затримки розвитку пологової діяльності або до затяжних пологів. <p><u>Грудне годування.</u> У зв'язку з проникненням мефенамінової кислоти в грудне молоко та пов'язаними з цим можливими побічними ефектами для дитини застосування лікарського засобу протипоказане у період годування груддю.</p>
2. Застосування у дітей віком до 5 років.	Лікарський засіб протипоказаний дітям віком до 5 років.

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

Для лікарського засобу **МЕФЕНАМІНОВА КИСЛОТА, таблетки по 500 мг по 10 таблеток у блістері, по 2 блістери в пачці з картону** розроблено проект інструкції для медичного застосування — офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України.

Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви побічних реакцій/ризиків при його застосуванні.

Запобіжні заходи, що описані в цьому документі, є рутинними заходами з мінімізації ризиків. Ніяких додаткових заходів по мінімізації ризиків не потрібно. Планові заходи фармаконагляду вважаються достатніми, щоб контролювати профіль користі і ризику препарату і виявлення будь-яких проблем безпеки. Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Не застосовно.