

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

(Версія 03/ 17.09.2024)

Для лікарського засобу

МУЛЬТИГРИП БРОНХО

Порошок для орального розчину по 600 мг (діюча речовина - Ацетилцестеїн)

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

Лікарський засіб МУЛЬТИГРИП БРОНХО показаний для лікування гострих та хронічних захворювань бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння. Передозування парацетамолом.

Захворювання бронхолегеневої системи

Хвороби органів дихання залишаються найбільш розповсюдженими у структурі захворюваності населення України та є глобальною проблемою охорони здоров'я насамперед унаслідок їх значної поширеності серед працездатного населення, постійного прогресування, частого поєднання різних захворювань легень та обтяжливого впливу на супутні захворювання.

Захворюваність на хвороби органів дихання в Україні 2017 р., на 100 тис. населення склала 15320 чоловік.

Захворюваність на пневмонію в Україні 2017 р., на 100 тис. населення склала 384 чоловік.

Захворюваність на хронічний бронхіт в Україні 2017 р., на 100 тис. населення склала 155 чоловік.

Щорічна захворюваність на гострий бронхіт коливається від 20 % до 40 % і більше. Захворювання уражає приблизно 5 % дорослого населення щорічно, причому 82 % випадків трапляються у зимовий і осінній період. За даними епідеміологічних досліджень, у Великобританії захворюваність на гострий бронхіт сягає 40 % на рік. У країнах Західної Європи даний показник складає 22 випадки на 1000 осіб на рік.

Кашель - це складна рефлекторна захисно-приспосувальна реакція організму, спрямована на виведення з дихальних шляхів чужорідних тіл і / або патологічного секрету.

У більшості ситуацій кашель є симптомом інфекційних захворювань верхніх і / або нижніх відділів дихального тракту. Причинами таких захворювань можуть бути переохолодження, стреси, поширення інфекції і багато інших.

Кашель класифікують: за тривалістю - епізодичний, короткочасний, нападоподібний і постійний;

за течією - гострий (тривалість від 1 до 3 тижнів) і хронічний (тривалістю понад 3 тижні); в залежності від кількості і якості що утворюється в дихальних шляхах мокротиння, тобто продуктивності, - сухий і вологий (пов'язаний з утворенням рідкої мокротиння) кашель.

Кашель, є однією з найбільш частих причин звернення за медичною допомогою. На думку британських лікарів, гострий кашель, який супроводжує перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ), спостерігається у 45-48 млн. хворих у Великобританії щорічно.

Загальносвітова практика свідчить про те, що щорічно ГРВІ переносять близько 500 млн. чоловік. Відомо, що кожна доросла людина в середньому 2-4 рази на рік хворіє на гострі респіраторні захворювання.

Перелік використаних джерел даних : дивись у Додатку 12.

Парацетамол (ацетамінофен) являє собою аналгетичний та жарознижувальний лікарський засіб, що широко застосовується у всьому світі. Вважається, що парацетамол у терапевтичних дозах (для дорослих від 500 до 1000 мг, 3-4 рази на добу) мало побічних ефектів. Передозування парацетамолу може статися як навмисно, а й випадково. Ще наприкінці 1960-х років виявлено, що парацетамол у наддозах має тяжку гепатотоксичність, а також може призвести до розвитку печінкової та ниркової недостатності аж до летального результату. Загалом, одноразовий прийом парацетамолу в дозі понад 10 г, або 150–200 мг/кг маси тіла, передбачає високий ризик пошкодження печінки, але й нижчі дози можуть призводити до аналогічних наслідків, особливо у людей з анорексією або хронічно зловживаючих алкоголем. Зазначається, що передозування парацетамолу є однією з основних причин розвитку гострої печінкової недостатності у багатьох країнах із високим рівнем доходів. **2018 ТЕРАПІЯ, ЗАГАЛЬНА ПРАКТИКА МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ. Мартишин О.О.**

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність та безпека медичного застосування ацетилцистеїну, що є діючою речовиною підзвітного ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО, доведена у багатьох клінічних дослідженнях, результати деяких з них наведені нижче.

Відомо багато досліджень щодо користі Ацетилцистеїну.

У рандомізованому плацебо багатоцентровому дослідженні з паралельними групами BRONCUS (Bronchitis Randomized On NAC Cost Utility Study) пацієнти приймали Ацетилцистеїн протягом 3 років. Було виявлено уповільнення зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду і життєвої ємності легень, особливо у хворих з важким перебігом.

Дані 9 досліджень продемонстрували відсутність загострень протягом 12-24 тижнів сумарно у

1 456 хворих, при цьому відсоток пацієнтів без загострень в групі був вище, ніж у групі плацебо, а в двох великих дослідженнях ця різниця була статистично достовірною. При аналізі ефективності лікування пацієнтів було показано, що на тлі використання препарату Ацетилцистеїн 61,4% повідомили про поліпшення свого стану, а при використанні плацебо - тільки 34,6%.

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження по ефективності застосування у хворих з пневмонією (IFIGENIA) продемонстрували переваги включення Ацетилцистеїн в стандартну терапію глюкокортикостероїдами. У цьому дослідженні у 155 пацієнтів (80 з 1 групи і 75 з групи плацебо). Через 12 місяців лікування було відзначено уповільнення зниження життєвої ємності легень і дифузійної здатності легень на тлі застосування Ацетилцистеїн в порівнянні з плацебо (9 і 24% відповідно). **Особливості застосування ацетилцистеїну в клінічній практиці**

Н.Г. Бердникова, к.м.н., Д.В. Циганко, к.м.н., Г.В. Демидова

Антидоти при передозуванні парацетамолу

У 1970-х роках запропоновано ряд антидотів при передозуванні парацетамолу, і з тих пір, наприклад, у Великобританії, призначають пероральний прийом метіоніну та внутрішньовенне введення ацетилцистеїну. В одному з давніх обсерваційних досліджень, проведених в Единбурзі, зазначено, що застосування ацетилцистеїну як лікарського засобу першої лінії так само ефективно, як цистеаміну з метіоніном, і при цьому не має побічних ефектів. З тих пір ацетилцистеїн (як внутрішньовенно, так і перорально) прийнятий як основний антидот при передозуванні парацетамолу.

. У 1984 р. у терапевтичних гайдлайнах «Британського медичного журналу» («British Medical Journal») розглядали метіонін та ацетилцистеїн як однаково ефективні препарати. В аналітичному огляді доказів BOOЗ 2011 р. встановлено, що ацетилцистеїн та метіонін мають однакову ефективність та безпеку (і, зокрема, що немає доказів, які спростовують це припущення). Виходячи з вищевикладеного, вчені Австралії провели систематичний огляд рандомізованих клінічних досліджень з метою оцінки переваг та шкоди різних втручань при передозуванні парацетамолу незалежно від причин передозування. Результати цієї роботи опубліковані 23 лютого 2018 р. у Кокранівській базі даних систематичних оглядів (Cochrane Database of Systematic Reviews). Chiew AL, Gluud C., Brok J., Buckley NA (2018) Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst. Rev., Feb. 23 [Epub. ahead of print]. Пошук проведено в Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Міжнародній платформі реєстрації клінічних досліджень Всесвітньої організації охорони здоров'я (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform), а також електронних баз даних MEDLINE Ovid, Web of Science, Embase Ovid та ін.

Зазначається, що ацетилцистеїн можна вважати кращим з урахуванням потенційних побічних ефектів. Насамкінець дослідники дійшли висновків, що поточна практика полягає в пероральному застосуванні активованого вугілля протягом перших двох годин для зниження абсорбції парацетамолу в травному тракті та введенні антидоту, такого як ацетилцистеїн (пероральний або внутрішньовенний) або метіонін, у людей з ризиком гепатотоксичності. Очевидно, нинішні методи лікування призводять до значного зниження смертності, тому підстав відмовитися від поточної практики без додаткових доказів. **Передозування парацетамолу: що робити? 2018 Мартишин О.О.**

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки, діти до 2 років.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
-------	-----------	------------------

Відома гіперчутливість до ацетилцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату	Відома гіперчутливість до ацетилцистеїну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату є протипоказанням до застосування. Ацетилцистеїн впливає на метаболізм гістаміну, тому не слід призначати довготривалу терапію пацієнтам з непереносимістю гістаміну, оскільки це може призвести до появи симптомів непереносимості (головний біль, вазомоторний риніт, свербіж). У дуже рідкісних випадках у зв'язку з прийомом ацетилцистеїну повідомлялося про тяжкі шкірні реакції	Врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО.
Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення	Виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення є протипоказанням до застосування.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО.
Кровохаркання, легенева кровотеча	кровохаркання, легенева кровотеча є протипоказанням до застосування.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО.
Застосовування у пацієнтів з фенілкетонурією	Оскільки лікарський засіб містить аспартам як підсолоджувач, його не слід застосовувати у пацієнтів з фенілкетонурією.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Сумісне астосування з протикашльовими засобами, нітрогліцерином	Застосування разом з ацетилцистеїном протикашльових засобів може посилити застій мокротиння через пригнічення кашльового рефлексу. При одночасному прийомі нітрогліцерину та ацетилцистеїну виявлено значну артеріальну гіпотензію та розширення скроневої артерії. При необхідності одночасного застосування нітрогліцерину та ацетилцистеїну у пацієнтів слід контролювати артеріальну гіпотензію, яка може мати тяжкий характер, і слід попередити їх про можливість виникнення головного болю.

Застосування у пацієнтів з астмою	Пацієнти, хворі на бронхіальну астму, під час лікування препаратом повинні знаходитися під строгим контролем через можливий розвиток бронхоспазму. У разі виникнення бронхоспазму лікування ацетилцистеїном слід негайно припинити.
Застосування пацієнтам із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі	Рекомендується з обережністю приймати препарат пацієнтам із виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки в анамнезі, особливо у разі супутнього прийому інших лікарських засобів, що подразнюють слизову оболонку шлунка.
Застосування у пацієнтів з порушеннями функції печінки та нирок.	Пацієнтам із захворюваннями печінки або нирок ацетилцистеїн слід призначати з обережністю для уникнення накопичення азотовмісних речовин в організмі
Застосування у пацієнтів з астмою.	У пацієнтів з бронхіальною астмою може виникнути бронхоспазм, тому такі пацієнти повинні знаходитися під суворим строгим контролем під час лікування. У разі виникнення бронхоспазму лікування ацетилцистеїном слід негайно припинити.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності та годування груддю.	Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Інформація про проникнення в грудне молоко відсутня. Приймати препарат під час вагітності та годування груддю слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

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

Інформація з безпеки та ефективності ацетилцистеїну, що є діючою речовиною ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО повністю відповідає інформації референтного лікарського засобу та міститься у проекті інструкції для медичного застосування, що несе у собі детальну інформацію для лікарів, пацієнтів, фармацевтів та інших медичних працівників про його медичне застосування та пов'язані з ним ризики, а також методи їх мінімізації.

Аналіз усієї наявної інформації про досвід використання лікарських засобів, діючою речовиною яких є ацетилцистеїн свідчить про те що, для здійснення належного моніторингу за ефективністю та безпекою ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО достатньо рутинного фармаконагляду із застосуванням наступних заходів з мінімізації ризиків:

- приведення інформації з безпеки до інформації референтного лікарського засобу;
- генерація та надання періодично оновлюваних звітів з безпеки згідно запланованому графіку у відповідності з періодичністю складання

регулярно оновлюваних звітів з безпеки, передбаченої законодавством України;

– збір та аналіз спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій та/або випадки відсутності ефективності при медичному застосуванні підзвітного лікарського засобу.

Нема необхідності в розробці додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовано. Для ЛЗ МУЛЬТИГРИП БРОНХО не заплановано проведення післяреєстраційних досліджень.

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни у Плані управління ризиками з плином часу

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментарі
01	На момент реєстрації 30.05.2020	Подано у структурі згідно Положення Розроблені та описані важливі ризики -Ідентифіковані ризики, Потенційні ризики., Відсутня інформація. Враховані та описані заходи з мінімізації ризиків, рутинні та додаткові	Надається вперше.
02	На момент перереєстрації 20.06.2024	Подано у структурі згідно Положення Змін до розділів інструкції для медичного застосування не було. Внесено незначні зміни в перелік важливих ризиків, змінені відповідні розділи ПУР у відповідності з внесеними змінами	Це друга версія ПУР, надається в процесі перереєстрації
03	На момент перереєстрації 17.09.2024	Подано у структурі згідно Положення За рекомендацією експерта внесені зміни до розділів інструкції для медичного застосування (Фармакологічні властивості, Показання, Протипоказання, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Особливості застосування, Спосіб	Надається у відповідь на зауваження

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментарі
		застосування та дози, Побічні реакції) Змінені відповідні розділи ПУР у відповідності з внесеними змінами	