

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Больовий синдром, пов'язаний зі спазмом судин або гладких м'язів внутрішніх органів

За даними ВООЗ в останні роки у всьому світі спостерігається виражена тенденція росту захворювань, проявом яких є больовий синдром, а у розвинених країнах біль за поширеністю можна порівняти з пандемією (Матюха Л.Ф., 2015). Щорічно у світі від больового синдрому страждає майже кожна п'ята працездатна людина. Біль є однією з основних причин звернень до лікаря в системі первинної медичної допомоги (11,3–40 %), його поширеність сягає 78,6 % (Вікторов О.П. та співавт., 2010). У сучасному світі больовий синдром, який пов'язаний зі спазмом судин або гладких м'язів внутрішніх органів, є дуже поширеним. За даними ВООЗ у 60 % випадків причиною звернень до лікаря пацієнтів з больовим синдромом є скарги на спазми.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Застосування метамізолу як знеболювального засобу виявилось ефективним у лікуванні пацієнтів із болем, спричиненим захворюваннями внутрішніх органів (Taylor J. et al., 1998).

За даними дослідження за участю 104 пацієнтів із вираженою кількістю верхніх сечових шляхів ефективність знеболювальної та спазмолітичної дії метамізолу натрію виявилася вищою, ніж наркотичного знеболювального засобу трамадол, та значно вищою, ніж спазмолітичного засобу бутилскополаміну (Stankov G. et al., 1994).

У дослідженні за участю 110 пацієнтів із нирковою кількістю ефективність папаверину була співставною з ефективністю наркотичного анальгетика петидин та в декілька разів вищою за ефективність бутилскополаміну. При застосуванні папаверину серйозних небажаних реакцій не спостерігали (Yencilek F. et al., 2008).

У дослідженні за участю 11 пацієнтів було показано, що застосування папаверину забезпечило захист спинного мозку від ішемічного пошкодження під час операції

на торакоабдомінальній аорті, особливо протягом тривалих періодів стискання кровоносних судин (Svensson LG. et al., 1988).

У дослідженні за участю 120 пацієнтів, які потребували трансрадіальної коронарної ангіографії, передпроцедурне введення папаверину сприяло розслабленню гладких м'язів судин, скорочувало час проведення процедури, робило її більш комфортною для пацієнтів та успішною через зменшення вираженості небажаних явищ, зокрема артеріального спазму (Yazdi A., 2019).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Будь-яких прогалин у знаннях про ефективність застосування лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН у цільовій популяції за затвердженим показанням немає.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості (Реакції гіперчутливості)	При застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН можуть виникнути реакції підвищеної чутливості, включаючи потенційно летальні реакції у вигляді набряку шкіри, підшкірної клітковини та слизових оболонок, який може поширюватися на язык, гортань та трахею (<i>ангіоневротичний набряк</i>), а також у вигляді папул та пухирів з подальшим відшаруванням та відмиранням клітин шкіри (<i>синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лаєлла</i>) та еритематозних короподібних висипів (<i>DRESS-синдром</i>). Ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості збільшується при супутньому застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН з – рентгеноконтрастними речовинами, – колоїдними кровозамінниками, – пеніциліном, – нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, – саліцилатами.	Не застосовуйте лікарський засіб АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, якщо відомо або є підозра, що Ви маєте підвищену чутливість до діючих речовин або до будь-якого з компонентів лікарського засобу (див. розділ «Склад» інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Перед початком лікування препаратом слід порадитися з лікарем, особливо у разі застосування інших лікарських засобів. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб, якщо у Вас алергічне захворювання

		(наприклад, поліноз) або якщо Ви перенесли його в минулому. У разі виникнення будь-яких небажаних реакцій слід припинити застосування лікарського засобу та обов'язково звернутися до лікаря.
Аномальне зниження кількості зернистих лейкоцитів у периферичній крові або їх повна відсутність (агранулоцитоз) та інші порушення з боку крові	Метамізол натрію (діюча речовина лікарського засобу) може чинити токсичні ефекти на клітинний склад крові (гематотоксичність), а саме: • може чинити прямий токсичний вплив на зернисті лейкоцити, що призводить до аномального зниження їх кількості в крові або їх повної відсутності (агранулоцитоз), чи • може пригнічувати кровотворну функцію кісткового мозку, наслідком чого є різке зниження кількості клітин крові – еритроцитів (анемія), лейкоцитів (лейкопенія), тромбоцитів (тромбоцитопенія). Ризик розвитку порушень з боку крові підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН з – мієлотоксичними лікарськими засобами, – метотрексатом, – сарколізином, – тіамазолом, – лікарськими засобами, що пригнічують активність кісткового мозку.	Не застосовуйте лікарський засіб АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, якщо ➤ Ви маєте порушення функції кісткового мозку або захворювання системи кровотворення; ➤ в минулому у Вас були випадки розвитку агранулоцитозу, спричиненого метамізолом, іншими піразолонами або піразолідинами. Перед початком лікування препаратом слід порадитися з лікарем, особливо у разі застосування інших лікарських засобів. Не слід перевищувати рекомендовані дози лікарського засобу. Тривалість безперервного лікування не має перевищувати 3 доби. Слід негайно припинити застосування лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–

		ПАПАВЕРИН та звернутися до лікаря у разі появи симптомів, які вказують на розвиток агранулоцитозу, а саме: у разі появи гарячки, ознобу, болю в горлі та патологічних змін слизової оболонки, що супроводжуються больовими відчуттями, особливо в ротовій порожнині, носі та горлі або в ділянці статевих органів чи анального отвору. Слід бути пильним щодо цих симптомів, оскільки вони можуть виникнути на будь-якому етапі лікування препаратом АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, навіть невдовзі після припинення лікування.
Стан, що характеризується стійким зниженням систолічного тиску нижче 100 мм рт.ст., діастолічного – нижче 60 мм рт.ст. (Артеріальна гіпотензія)	Через розслаблення гладких м'язів судин під впливом метамізолу натрію, бендазолу та папаверину (діючі речовини лікарського засобу) можливий розвиток стану, при якому судини не здатні підтримувати нормальний артеріальний тиск (<i>артеріальна гіпотензія</i>), зокрема при прийнятті вертикального положення тіла (<i>ортостатична гіпотензія</i>). Ризик розвитку артеріальної гіпотензії підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН з – антигіпертензивними лікарськими засобами, – антидепресантами, – спазмолітичними лікарськими засобами, – седативними препаратами, – діуретичними лікарськими засобами, – резерпіном,	Не застосовуйте АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, якщо у Вас діагностовано артеріальну гіпотензію. Перед початком лікування препаратом слід порадитися з лікарем, особливо у разі застосування інших лікарських засобів. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб, якщо у Вас є схильність до артеріальної гіпотензії. Не слід перевищувати рекомендовані дози

**АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–
ПАПАВЕРИН**

таблетки

	– прокаїнамідом, – хінідином, – фентоламіном, – барбітуратами, – дифенгідраміном, – диклофенаком.	лікарського засобу. Тривалість безперервного лікування не має перевищувати 3 доби. Якщо ознаки захворювання не почнуть зникати або, навпаки, стан здоров'я погіршиться, або з'являться небажані явища, необхідно припинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо подальшого застосування.
Порушення функції нирок та печінки	Через підвищену чутливість до метамізолу натрію (діюча речовина лікарського засобу) та його негативний вплив на нирковий кровообіг існує ризик порушення функції нирок та печінки при застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН. Токсичні ефекти метамізолу натрію на нирки та печінку можуть посилюватися при супутньому застосуванні лікарських засобів, які можуть викликати структурно-функціональні порушення нирок та печінки, а саме: з – ненаркотичними знеболювальними засобами, – трициклічними антидепресантами, – гормональними контрацептивами, – алопуринолом, – нітрофурантоїном.	Не застосовуйте АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, якщо у Вас діагностовано ➤ виражені порушення функції печінки та/або нирок, ➤ гепатопорфірію або ➤ хронічний нефрит з набряками і порушенням азотовидільної функції нирок. Перед початком лікування препаратом слід порадитися з лікарем, особливо у разі застосування інших лікарських засобів. Слід з обережністю застосовувати лікарський засіб, якщо у Вас діагностовано ➤ порушення функції

		печінки та/або нирок, ➤ хронічну ниркову недостатність або ➤ якщо у Вас були захворювання нирок у минулому. Необхідно припинити прийом лікарського засобу і негайно звернутися до лікаря у разі появи симптомів медикаментозного ураження печінки: жовтяниці, нудоти, дискомфорту у ділянці шлунка. Під час прийому лікарського засобу слід відмовитися від вживання алкоголю. Не слід перевищувати рекомендовані дози лікарського засобу. Тривалість безперервного лікування не має перевищувати 3 доби.
Порушення, при якому серце не здатне забезпечити потреби організму, що призводить до зменшення кровотоку, застою крові у венах і легенях та/або до інших порушень, які можуть призвести до ще більшого ослаблення функції і втрати еластичності серця	Гіпотензивна дія діючих речовин лікарського засобу (див. ризик «Артеріальна гіпотензія») може призводити до функціональних змін серцево-судинної системи, зокрема до змін у русі крові по судинах серця. Крім того, відомо, що папаверин у високих дозах може викликати порушення ритму та провідності серця. Ризик розвитку серцево-судинної недостатності підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН з – антигіпертензивними препаратами, – антидепресантами, – спазмолітичними лікарськими засобами,	Не застосовуйте АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, якщо у Вас діагностовано артеріальну гіпотензію, тяжку серцеву недостатність, атріовентрикулярну блокаду. Перед початком лікування препаратом слід порадитися з лікарем, особливо у разі застосування інших лікарських засобів. Слід з обережністю

(Серцево-судинна недостатність)	– седативними препаратами, – діуретичними лікарськими засобами, – резерпіном, – прокаїнамідом, – хінідином, – фентоламіном, – барбітуратами, – дифенгідраміном, – диклофенаком, – серцевими глікозидами.	застосовувати лікарський засіб, якщо у Вас діагностовано серцево-судинну недостатність, надшлуночкову тахікардію. Не слід перевищувати рекомендовані дози лікарського засобу. Тривалість безперервного лікування не має перевищувати 3 доби. Якщо ознаки захворювання не почнуть зникати або, навпаки, стан здоров'я погіршиться, або з'являться небажані явища, необхідно припинити застосування лікарського засобу та звернутися за консультацією до лікаря щодо подальшого застосування.
--	---	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Застосування дітям	Недостатньо даних щодо безпеки застосування дітям комбінованих препаратів, які містять метамізол натрію, бендазол та папаверин, зокрема лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН. Застосування лікарських засобів у педіатричній популяції без урахування вікових обмежень збільшує ризик розвитку небажаних реакцій та інших ускладнень фармакотерапії.
Застосування у період вагітності або годування груддю	Недостатньо даних щодо безпеки застосування препаратів, які містять комбінацію метамізолу натрію, бендазолу та папаверину, зокрема лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, у період вагітності та годування груддю.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Керування транспортними засобами та іншими механізмами	Досліджень впливу комбінації метамізолу натрію, бендазолу та папаверину, зокрема лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН, на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведено нижче.

Проблема безпеки: Порушення функції нирок та печінки

Додаткові заходи з мінімізації ризику
<u>Передумови</u> Публікація на сайті Державного Експертного Центру Міністерства охорони здоров'я України (21.07.2021 р. / Оновлено: 21.07.2021 р.) звернення Європейської медичної агенції до спеціалістів системи охорони здоров'я щодо ризику ураження печінки під час лікування метамізолом натрію. <u>Мета</u> Надання медичним та фармацевтичним працівникам інформації про нові значні попередження/застереження щодо ризику розвитку ураження печінки, індукованого метамізолом натрію; інформування медичних та фармацевтичних працівників про необхідність вживати певні заходи для мінімізації цього ризику. <u>Пропоновані заходи</u> Розробка та запровадження Інформаційного листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників щодо ризику, пов'язаного із застосуванням лікарських засобів, що містять метамізол натрію, власником реєстрації на які є ТДВ «ІНТЕРХІМ»: ризик медикаментозного ураження печінки.

Проблема безпеки: Виражене зниження вмісту в крові зернистих лейкоцитів (гранулоцитів) або їх повна відсутність (агранулоцитоз) та інші порушення з боку крові

Додаткові заходи з мінімізації ризику
<u>Передумови</u> Публікація на сайті Державного експертного центру Міністерства охорони здоров’я України (08.01.2025 р. та 14.01.2025 р. / Оновлено: 15.01.2025 р.) інформації щодо остаточного юридично обов’язкового рішення Європейської Комісії від 22 листопада 2024 року для всіх держав-членів Європейського Союзу щодо заходів, що застосовуються для лікарських засобів, що містять метамізол натрію.
<u>Мета</u> Надання фахівцям системи охорони здоров’я інформації про нові значні попередження/застереження щодо ризику розвитку агранулоцитозу, індукованого метамізолом натрію, інформування фахівців системи охорони здоров’я про необхідність вживати важливі заходи з мінімізації серйозних наслідків ризику розвитку агранулоцитозу.
<u>Пропоновані заходи</u> Розробка та запровадження Інформаційного листа-звернення до фахівців системи охорони здоров’я, що містить важливу інформацію щодо безпеки, яку необхідно знати фахівцям системи охорони здоров’я при призначенні та відпуску лікарських засобів, що містять метамізол (metamizole): важливі заходи з мінімізації серйозних наслідків відомого ризику розвитку агранулоцитозу.

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

Необхідність проведення дослідження для вивчення проблем безпеки лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН або оцінки ефективності заходів з мінімізації ризиків відсутня. Перелік поточних та запланованих додаткових досліджень з фармаконагляду не надається.

Будь-яких прогалин у знаннях про ефективність застосування лікарського засобу АНАЛЬГІН–ДИБАЗОЛ–ПАПАВЕРИН у цільовій популяції за затвердженим показанням немає, отже необхідність проведення додаткових досліджень ефективності лікарського засобу у післяреєстраційному періоді відсутня.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
1.0	31.07.2017	<i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Порушення функції нирок та печінки. ▪ Серцево-судинна недостатність.	Немає

		<i>Важливі потенційні ризики:</i> ▪ Дитячий вік. ▪ Період вагітності або годування груддю. <i>Відсутня інформація:</i> ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами.	
2.0	21.09.2021	<i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Порушення функції нирок та печінки. ▪ Серцево-судинна недостатність. <i>Важливі потенційні ризики:</i> ▪ Застосування дітям. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. <i>Відсутня інформація:</i> ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами.	<u>Внесено уточнення до формулювання ризиків</u> <i>Важливі потенційні ризики:</i> було: ▪ Дитячий вік. ▪ Період вагітності або годування груддю. <i>стало:</i> ▪ Застосування дітям. ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. <u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u> <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Порушення функції нирок та печінки. ▪ Серцево-судинна недостатність. <i>Важливі потенційні ризики:</i> ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю.
3.0	30.05.2023	<i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Порушення функції нирок та печінки. ▪ Серцево-судинна недостатність. <i>Важливі потенційні ризики:</i>	Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав. <u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u> <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> ▪ Реакції гіперчутливості.

		- Застосування дітям. - Застосування у період вагітності або годування груддю. <i>Відсутня інформація:</i> - Керування транспортними засобами та іншими механізмами.	<u>Додано інформацію щодо додаткового заходу з мінімізації ризику</u> <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> Порушення функції нирок та печінки.
3.2	01.10.2025	<i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Реакції гіперчутливості. - Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. - Артеріальна гіпотензія. - Порушення функції нирок та печінки. - Серцево-судинна недостатність. <i>Важливі потенційні ризики:</i> - Застосування дітям. - Застосування у період вагітності або годування груддю. <i>Відсутня інформація:</i> Керування транспортними засобами та іншими механізмами.	Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав. <u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u> <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. <u>Додано інформацію щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків</u> <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові.

Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані

Перелік літературних джерел, на які є посилання у частині VI.

1. Матюха Л.Ф. Больовий синдром, його вплив на організм і підходи до ефективного знеболення у практиці сімейного лікаря. *Укр. мед. часопис*. 2015. №4(108). С. 32–35.
2. Фармакоепідеміологічний аналіз використання нестероїдних протизапальних лікарських засобів в практиці лікаря-невролога / О.П. Вікторов, О.В. Макаренко, В.Й. Мамчур, Н.В. Журавель / *Раціональна фармакотерапія*. № 2(15). 2010. С. 58–60.
3. Metamizol potentiates morphine effects on visceral pain and evoked c-Fos immunoreactivity in spinal cord / J Taylor, B Mellström, I Fernaud, JR Naranjo / *Eur J Pharmacol*. 1998. 351(1). P. 39–47.
4. Double-blind study with dipyron versus tramadol and butylscopolamine in acute renal colic pain / G Stankov, G Schmieder, G Zerle, S Schinzel, K Brune / *World J. Urol*. 1994. 12(3). P. 155–161.
5. Role of papaverine hydrochloride administration in patients with intractable renal colic: randomized prospective trial / F Yencilek, C Aktas, C Goktas, C Yilmaz, U Yilmaz, K Sarica / *Urology*. 2008. 72(5). P. 987–990.
6. Intrathecal papaverine for the prevention of paraplegia after operation on the thoracic or thoracoabdominal aorta / LG Svensson, RW Stewart, DM Cosgrove 3rd, BW Lytle, MD Antunes, EG Beven, AJ Furlan, A Gottlieb, DF Grum, RA Hinder, et al. / *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988. 96(5). P. 823–829.
7. Yazdi A, Zahed Mehr A, Khalilipour E. Effects of Adding Papaverine for the Local Anesthesia of the Access Site in the Transradial Approach for Cardiac Catheterization. *Iranian Heart Journal*. 2019. 20(2). P. 6–12.