VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Виражений больовий синдром різного генезу (біль у суглобах, м'язах, радикуліт, менструальний біль, невралгії, головний та зубний біль, мігрень). Лікарський засіб показаний до застосування дітям віком від 12 років для лікування гострого помірного болю, який не полегшується іншими знеболювальними засобами, такими як парацетамол або ібупрофен (як монопрепаратами).

За даними ВООЗ протягом останніх років у всьому світі спостерігають виражену тенденцію росту захворювань, проявом яких є больовий синдром (Матюха Л.Ф., 2015). Щорічно у світі на больовий синдром страждає майже кожна п'ята працездатна людина. Понад 75 % населення зазнають щоденний біль, із них приблизно 25 % – гострий біль. У структурі больового синдрому перше місце посідає біль у спині (32 %), друге й третє – біль у суглобах (24 %) та головний біль (16 %) відповідно (Кочуєв Г.І., Зайченко Г.В., 2019). За даними різних авторів менструальний біль зустрічається у 9–80 % жінок із менструаціями. Зубний біль супроводжує більшість патологічних процесів у ротовій порожнині. За результатами опитування 2016–2017 рр. вітчизняних лікарів-стоматологів основною причиною звернень пацієнтів за стоматологічною допомогою був больовий синдром (28 %) (Мазур І.П., 2018). Поширеність мігрені знаходиться у діапазоні 5–25 %. У країнах Європи у структурі головного болю мігрень займає перше місце (Орос М.М., Главацьких Х.С., 2018).

Застудні та пропасні стани, що супроводжуються больовими симптомами та запаленнями.

Гострі респіраторі інфекції – найбільш поширені інфекційні захворювання, які вражають усі вікові групи населення. Навіть у міжепідемічний період на них хворіє 1/6 частина населення планети. В Україні щорічно на гострі респіраторні інфекції хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30 % усієї та близько 75–90 % інфекційної захворюваності в Україні (Клінічний протокол «Гострі респіраторні інфекції», 2016). За даними Центру громадського здоров'я в Україні протягом епідемічного сезону 2021–2022 рр. зареєстровано 5,9 млн випадків захворювань на гострі респіраторні вірусні інфекції та грип (Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2021–2022 рр.).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Виражений больовий синдром різного генезу (біль у суглобах, м'язах, радикуліт, менструальний біль, невралгії, головний та зубний біль, мігрень). Лікарський засіб показаний до застосування дітям віком від 12 років для лікування гострого помірного болю, який не полегшується іншими знеболювальними засобами, такими як парацетамол або ібупрофен (як монопрепаратами).

За результатами аналізу 19 клінічних досліджень за участю дорослих пацієнтів (n=7238) було доведено, що супутнє застосування з кофеїном ненаркотичних знеболювальних засобів, зокрема парацетамолу, підвищує ефективність лікування головного болю та болю, який виникає у післяопераційному періоді у стоматологічній практиці (Derry CJ. et al., 2012).

У дослідженні за участю 60 хворих з політравмою показана ефективність застосування комбінації парацетамолу та кодеїну для знеболення (Franceschi F. et al., 2010). Доведено ефективність застосування комбінації парацетамолу та кодеїну при гострому болю у кінцівках (Chang AK. et al., 2014). В іншому дослідженні комбінація парацетамолу з кодеїном значно посилювала терапевтичний ефект у лікуванні болю при остеоартриті (Craen AJ. et al., 1996). За даними 32 клінічних досліджень за участю 2078 пацієнтів застосування парацетамолу у комбінації з кодеїном підвищує ефективність лікування болю, що супроводжує стоматологічні процедури (Moore A. et al., 1997).

У дослідженні за участю 71 пацієнта з гострою мігренню доведено ефективність та безпеку застосування метамізолу натрію (Tulunay FC. et al., 2004).

Застудні та пропасні стани, що супроводжуються больовими симптомами та запаленнями.

За даними клінічного дослідження за участю 50 дорослих пацієнтів метамізол натрію можна застосовувати як жарознижувальний засіб першої лінії у лікуванні гарячки Денге та геморагічної гарячки Денге (Rojas RA. et al., 2006).

За результатами 14 досліджень за участю дорослих та дітей комбінування парацетамолу з іншим жарознижувальним засобом підвищує ефективність терапії гарячкового синдрому (Purssell E, 2011; Mullins ME. et al., 2011; Wong A. et al., 2001).

За результатами дослідження, проведеного за участю 260 пацієнтів, автори зазначають, що препарати, які містять комбінацію парацетамолу та іншого жарознижувального засобу, можуть бути рекомендовані як препарати вибору в якості жарознижувальної та знеболювальної терапії (Баранова Л.Н. и др., 2012).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Будь-яких прогалин у знаннях про ефективність застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС у цільовій популяції за затвердженими показаннями немає.

Пацієнти, які мають дефіцит ферменту CYP2D6, за участю якого кодеїн у печінці перетворюється на морфін, або пацієнти, у яких CYP2D6 повністю відсутній, мають підвищений ризик неефективного лікування болю кодеїном, оскільки знеболювальний ефект кодеїну обумовлений його перетворенням у морфін. До 7 % кавказького населення може мати цю особливість біотрансформації кодеїну у печінці.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості ***(Реакції гіперчутливості)***	При застосуванні лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС можуть виникнути реакції підвищеної чутливості, включаючи потенційно летальні реакції у вигляді бронхоспазму, набряку шкіри, підшкірної клітковини та слизових оболонок, який може поширюватися на язик, гортань та трахею (*ангіоневротичний набряк*), а також у вигляді папул та пухирів з наступним відшаруванням та відмиранням клітин шкіри (*синдром Стівенса – Джонсона, синдром Лаєлла*) та еритематозних короподібних висипів (*DRESS-синдром*). Ризик збільшується – у пацієнтів з алергічними захворюваннями, у тому числі в минулому; – у пацієнтів, які страждають на атопічну бронхіальну астму; – у пацієнтів з підвищеною чутливістю до аналгетиків та нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЗ).	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам з підвищеною чутливістю до ➢ кодеїну або інших опіоїдних аналгетиків, ➢ кофеїну або інших похідних ксантинів (теофілін, теобромін), ➢ похідних піразолону, ➢ будь-якого іншого компонента лікарського засобу (див. розділ «Склад» інструкції для медичного застосування лікарського засобу). При перших ознаках розвитку тяжких реакцій підвищеної чутливості слід припинити прийом лікарського засобу та звернутися до лікаря.
Структурно-функціональні порушення печінки через токсичний вплив лікарського засобу ***(Гепатотоксичність)***	Метамізол натрію та парацетамол (*діючі речовини лікарського засобу*) можуть викликати гостре порушення структурно-функціональної цілісності тканин печінки аж до омертвіння (*некрозу*) тканин (*гепатотоксичність*). У групі високого ризику пацієнти – з порушенням функції печінки та/або нирок, – зі зневодненням, – з хронічною недостатністю	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки, ➢ з підвищеною чутливістю до похідних піразолону та ➢ пацієнтам у стані алкогольного сп'яніння. Якщо Ви приймаєте інші

	харчування, – з масою тіла < 50 кг та – пацієнти, які приймають лікарські засоби, що чинять токсичну дію на печінку та/або нирки або підвищують концентрацію парацетамолу в плазмі крові.	лікарські засоби, перед початком лікування препаратом П'ЯТИРЧАТКА® ІС повідомте про це свого лікаря. Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу! Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. Якщо лікар вважає необхідним застосування лікарського засобу більше 3 діб, необхідно контролювати функцію печінки та нирок. У разі появи будь-яких побічних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.
Застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок	Парацетамол (*діюча речовина лікарського засобу*) чинить прямий токсичний вплив на тканини нирок, що може погіршити стан пацієнтів з вираженими порушеннями нирок. Захворювання нирок можуть впливати на тривалість виведення (*елімінації*) із організму фенобарбіталу (*діючої речовини лікарського засобу*), що може призвести до посилення його пригнічувальної дії на центральну нервову систему.	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам з вираженими порушеннями функції нирок.
Передозування	Передозування парацетамолу (*діюча речовина лікарського засобу*) через його гепатотоксичність може спричинити тяжке ураження печінки та може мати летальний наслідок. До факторів ризику передозування	Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу! Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. Не застосовуйте інші лікарські засоби, які містять

	відносять: – тривалий прийом лікарських засобів, які активують ферменти печінки (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, примідон, рифампіцин, звіробій та ін.); – регулярне вживання надмірної кількості алкоголю; – ВІЛ-інфекція, голодування, значне виснаження організму (*кахексія*). При тривалому застосуванні парацетамолу у великих дозах можуть розвинутися патологічні зміни складу крові.	парацетамол, під час лікування препаратом П'ЯТИРЧАТКА® ІС. У разі прийому лікарського засобу у дозі, яка перевищує рекомендовану дозу, слід негайно звернутися до лікаря, навіть якщо Ви почуваєте себе добре! Клінічні ознаки передозування можуть не проявлятися в перші 24 години після прийому надмірної дози.
Підвищена кровоточивість	Парацетамол та метамізол натрію (*діючі речовини лікарського засобу*) знижують склеювання (*агрегацію*) кров'яних пластинок (*тромбоцитів*) і чинять помірний протизгортальний (*антикоагулянтний*) ефект, що підвищує ризик кровотеч. Ризик підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу – з НПЗЗ, – з варфарином та іншими кумаринами, – з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію парацетамолу в плазмі крові.	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки; ➢ з патологічно низьким вмістом тромбоцитів у крові (*тромбоцитопенія*). Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом П'ЯТИРЧАТКА® ІС повідомте про це свого лікаря. Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу! Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. Якщо у Вас з'явилися ознаки незрозумілої чи надмірної кровотечі з порізів і ран або множинні чи глибокі синці, слід припинити застосування

		лікарського засобу та звернутися до лікаря.
Виражене зниження вмісту в крові зернистих лейкоцитів *(гранулоцитів)* або їх повна відсутність *(агранулоцитоз)* та інші порушення з боку крові	Метамізол натрію та парацетамол (*діючі речовини лікарського засобу*) можуть чинити токсичний вплив на систему крові (*гематотоксичні ефекти*) та спричиняти зниження вмісту формених елементів крові: червоних кров’яних тілець (*еритроцитів*), білих клітин крові (*лейкоцитів*) та кров’яних пластинок (*тромбоцитів*). Ризик підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу – з препаратами, які пригнічують активність кісткового мозку, – з НПЗЗ, – з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію парацетамолу в плазмі крові.	Застосування лікарського засобу П’ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки; ➢ з порушеннями функції кісткового мозку або захворюваннями системи кровотворення; ➢ з випадками розвитку агранулоцитозу, спричиненого метамізолом, іншими піразолонами або піразолідинами, в минулому. Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом П’ЯТИРЧАТКА® ІС повідомте про це свого лікаря. Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу! Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. Слід негайно припинити застосування лікарського засобу П’ЯТИРЧАТКА® ІС 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 П’ЯТИРЧАТКА® ІС, навіть невдовзі після припинення лікування.
Стан, що характеризується стійким зниженням систолічного кров’яного (верхнього) тиску нижче 100 мм рт.ст., діастолічного (нижнього) – нижче 60 мм рт.ст. ***(Артеріальна гіпотензія)***	Через пригнічувальний вплив кодеїну та фенобарбіталу (*діючі речовини лікарського засобу*) на судинорухoвий центр головного мозку та через розслаблення гладких м’язів судин під впливом метамізолу натрію та фенобарбіталу можливий розвиток стану, при якому судини не здатні підтримувати нормальний кров’яний тиск (*артеріальна гіпотензія*), у тому числі при прийнятті вертикального положення тіла (*ортостатична гіпотензія*). Ризик підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу – з іншими лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему, – з трициклічними антидепресантами, – з інгібіторами моноамінoксидази, – з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію кодеїну в плазмі крові, – з алкоголем.	Застосування лікарського засобу П’ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки; ➢ з вираженою артеріальною гіпотензією; ➢ у стані алкогольного сп’яніння та ➢ пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію за участю CYP2D6. Перед початком лікування препаратом П’ЯТИРЧАТКА® ІС повідомте свого лікаря, якщо ➢ у Вас діагностовано гіпотиреоз або гіпофункцію надниркових залоз; ➢ якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби. <u>Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу!</u> Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. У разі появи будь-яких побічних реакцій необхідно

		обов'язково звернутися до лікаря.
Зниження вираженості терапевтичної відповіді на неодноразово застосовуваний лікарський засіб та розвиток залежності ***(Розвиток толерантності та залежності)***	У разі тривалого прийому кодеїну (*діюча речовина лікарського засобу*) вираженість його знеболювального ефекту знижується або ефект не проявляється при застосуванні у дозі, яка раніше була ефективною (*розвиток толерантності*). Регулярне тривале застосування кодеїну та/або фенобарбіталу, та/або кофеїну (*діючі речовини лікарського засобу*) призводить до розвитку медикаментозної залежності та до виникнення стану неспокою, дратівливості, нервозності, підвищеної втомлюваності, м'язового напруження при різкій відміні лікування (*синдром відміни*). Регулярне застосування кодеїну та/або фенобарбіталу під час вагітності може спричинити розвиток залежності у плода та синдром відміни у новонародженого.	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки; ➢ з депресією; ➢ з алкогольною, наркотичною, медикаментозною залежністю (у тому числі в минулому) та ➢ жінкам у період вагітності. <u>Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб!</u> <u>Після припинення прийому кодеїну толерантність знижується швидко, тому повторний прийом раніше застосовуваної дози може виявитися летальним!</u> У разі появи будь-яких побічних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.
Пригнічення дихальної активності ***(Гостра респіраторна депресія)***	Через пригнічувальний вплив кодеїну та фенобарбіталу (*діючі речовини лікарського засобу*) на дихальний центр головного мозку можливий розвиток пригнічення дихання. Ризик підвищується при супутньому застосуванні лікарського засобу – з іншими лікарськими засобами, які пригнічують центральну нервову систему; – з трициклічними антидепресантами;	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам ➢ з вираженими порушеннями функції нирок та/або печінки; ➢ з гострим пригніченням дихальної активності; ➢ з захворюваннями органів дихання (*респіраторні захворювання*), які супроводжуються задишкою, порушенням

	– з інгібіторами моноамінооксидази; – з лікарськими засобами, які підвищують концентрацію кодеїну в плазмі крові; – з алкоголем. Застосування кодеїну та/або фенобарбіталу під час пологів може пригнічувати дихання у новонародженого.	прохідності дихальних шляхів (*обструктивний синдром*); ➢ з бронхіальною астмою (під час астматичного нападу); ➢ з черепно-мозковими травмами; ➢ з епілепсією; ➢ у стані алкогольного сп'яніння; ➢ пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію за участю CYP2D6, та ➢ жінкам під час пологів. Якщо Ви приймаєте інші лікарські засоби, перед початком лікування препаратом П'ЯТИРЧАТКА® ІС повідомте про це свого лікаря. <u>Не перевищуйте рекомендовану дозу лікарського засобу!</u> Тривалість безперервного застосування лікарського засобу – не більше 3 діб. У разі появи будь-яких побічних реакцій необхідно обов'язково звернутися до лікаря.
Застосування пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію за участю печінкового ферменту CYP2D6 ***(Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий***	Кодеїн (*діюча речовина лікарського засобу*) у печінці шляхом біотрансформації (*метаболізму*) за участю ферменту CYP2D6 перетворюється у морфін (*активний метаболіт*), який може викликати пригнічення дихання. У пацієнтів з надшвидкою біотрансформацією кодеїну у морфін (ця особливість є	Застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС протипоказане пацієнтам будь-якого віку, які мають надшвидку біотрансформацію за участю CYP2D6.

метаболізм за участю CYP2D6)	генетично детермінованою) у плазмі крові встановлюється більш високий рівень морфіну, ніж у пацієнтів, які не мають цю особливість метаболізму. Це може призвести до розвитку потенційно летальних симптомів наркотичного отруєння (*опіоїдної токсичності*), у тому числі до виникнення поверхневого дихання, навіть у разі застосування звичайних доз кодеїну.	

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)**
Застосування у період вагітності або годування груддю	Період вагітності Кофеїн, фенобарбітал та кодеїн (*діючі речовини лікарського засобу*) перетинають плацентарний бар'єр та можуть чинити негативний вплив на внутрішньоутробний розвиток плода. Період годування груддю Кофеїн виділяється у грудне молоко та може чинити стимулювальний ефект на немовля. Фенобарбітал у значній кількості проникає у грудне молоко і може пригнічувати центральну нервову систему дитини. При застосуванні у звичайних дозах кодеїн і його активний метаболіт (*морфін*) можуть бути присутніми у грудному молоці у дуже низьких концентраціях, що навряд чи може чинити негативний вплив на немовля. Однак, якщо жінка має надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6, у грудному молоці може встановлюватися більш високий рівень морфіну, що може спричинити потенційно летальні симптоми опіоїдної токсичності у немовляти *(див. інформацію щодо ризику «Застосування пацієнтам, які мають надшвидку біотрансформацію за участю печінкового ферменту CYP2D6»*).
Післяопераційне застосування дітям	Повідомляли, що застосування кодеїну (*діюча речовина лікарського засобу*) в звичайних дозах дітям після хірургічного видалення мигдалин та/або аденоїдів (*тонзилектомії та/або аденоїдектомії*) задля запобігання виникненню зупинки дихання під час сну (*обструктивного апное сну*) призводило до життєво небезпечних несприятливих подій, у тому числі з летальним наслідком. Є свідчення того, що ці діти були надшвидкими перетворювачами (*метаболізаторами*) кодеїну *(див. інформацію щодо ризику «Застосування пацієнтам, які мають надшвидку*

	біотрансформацію за участю печінкового ферменту CYP2D6»).
Застосування дітям з факторами ризику розвитку порушення функції дихання *(Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією)*	Можливий розвиток симптомів опіоїдної токсичності, які можуть мати летальний наслідок, у разі застосування кодеїну (*діюча речовина лікарського засобу*) дітям, у яких дихальна функція може бути скомпрометована нервово-м'язовими порушеннями, тяжкими хворобами серця або захворюваннями органів дихання, інфекціями верхніх дихальних шляхів або легенів, мультитравмами або масштабними хірургічними втручаннями.
Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом	Під час лікування комбінацією кофеїну, фенобарбіталу та кодеїну (*діючі речовини лікарського засобу*) можливе виникнення таких ефектів, як сплутаність свідомості, сонливість, запаморочення, галюцинації, розлади зору або судоми, які можуть негативно впливати на здатність управління транспортними засобами та іншими механізмами.
Застосування дітям віком до 12 років	Існує ризик розвитку небезпечних для життя побічних реакцій через варіабельний та непередбачуваний шлях перетворення кодеїну (*діюча речовина лікарського засобу*) у морфін (*активний метаболіт*) у дітей віком до 12 років.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Немає.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу П'ЯТИРЧАТКА® ІС 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: Структурно-функціональні порушення печінки через токсичний вплив лікарського засобу (*Гепатотоксичність*)

Додаткові заходи з мінімізації ризику
Передумови 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. Мета 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.
Пропоновані заходи

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
Передумови 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. Мета 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.
Пропоновані заходи 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 П'ЯТИРЧАТКА® ІС 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 П'ЯТИРЧАТКА® ІС у цільовій популяції за затвердженими показаннями 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	22.02.2018	*Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Гепатотоксичність.	Немає.

		▪ Застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок. ▪ Передозування. ▪ Підвищена кровоточивість. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. *<u>Важливі потенційні ризики:</u>* ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Післяопераційне застосування дітям. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Застосування дітям віком до 12 років. *<u>Відсутня інформація:</u>* Немає.	
2.1	26.04.2024	*<u>Важливі ідентифіковані ризики:</u>* ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Гепатотоксичність. ▪ Застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок. ▪ Передозування. ▪ Підвищена кровоточивість. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія.	Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав. **<u>Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків</u>** *Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Гепатотоксичність. ▪ Застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

		▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6. *Важливі потенційні ризики:* ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Післяопераційне застосування дітям. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Застосування дітям віком до 12 років. *Відсутня інформація:* Немає.	▪ Передозування. ▪ Підвищена кровоточивість. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Гостра респіраторна депресія. *Важливі потенційні ризики:* ▪ Післяопераційне застосування дітям. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. **Додано інформацію щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків** *Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Гепатотоксичність.
2.3	23.09.2025	*Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Реакції гіперчутливості. ▪ Гепатотоксичність. ▪ Застосування пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок. ▪ Передозування. ▪ Підвищена кровоточивість. ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. ▪ Артеріальна гіпотензія. ▪ Розвиток толерантності та залежності. ▪ Гостра респіраторна депресія. ▪ Застосування пацієнтам, які мають надшвидкий метаболізм за участю CYP2D6.	Перелік основних проблем безпеки змін не зазнав. **Оновлено інформацію щодо рутинних заходів мінімізації ризиків** *Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові. **Додано інформацію щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків** *Важливі ідентифіковані ризики:* ▪ Агранулоцитоз та інші порушення з боку крові.

		Важливі потенційні ризики: ▪ Застосування у період вагітності або годування груддю. ▪ Післяопераційне застосування дітям. ▪ Застосування дітям зі скомпрометованою дихальною функцією. ▪ Керування транспортними засобами та іншими механізмами під час лікування препаратом. ▪ Застосування дітям віком до 12 років. *Відсутня інформація:* Немає.	

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. Кочуєв Г.І., Зайченко Г.В. Діагностика та лікування абдомінального болю: точка зору лікаря і фармацевта. Здоров'я України. 2019. № 20(465). С. 12–13.

3. Мазур І.П. Біль у стоматологічній практиці. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя».* Березень 2018 р. № 5(426). *URL: https://health-ua.com/article/36043-bl-ustomatologchnj-praktitc.*

4. Орос М.М., Главацьких Х.С. Особливості епідеміології мігрені та її вплив на тактику лікування. *Український медичний часопис.* 2018. № 1(123). С. 59–63.

5. Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги дорослим та дітям «Гострі респіраторні інфекції», затверджений наказом МОЗ України від 16.07.2014 № 499 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 11.02.2016 № 85).

6. Заключна інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та гострих респіраторних інфекцій 2021–2022 років [Електроний ресурс]. Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/flu_operinfo_2021_2022_season.pdf.

7. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012. 14(3):CD009281.

8. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients / F Franceschi, F Buccelletti, D Marsiliani, A Carroccia, B Giupponi, G De Marco, E Gilardi, G Merra, F Mancini, A Potenza, R Giannuzzi, S Calcinaro, M Marini, N Gentiloni Silveri / *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010. 14(7). P. 629–634.

9. Randomized clinical trial of hydrocodone/acetaminophen versus codeine/acetaminophen in the treatment of acute extremity pain after emergency department discharge / AK Chang, PE Bijur, KG Munjal, E John Gallagher. / *Acad Emerg Med*. 2014. 21(3). P. 227–235. doi: 10.1111/acem.12331.

10. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systematic review / AJ de Craen, G Di Giulio, JE Lampe-Schoenmaeckers, AG Kessels, J Kleijnen / *BMJ.* 1996. 313(7053). P. 321–325.

11. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review / A Moore, S Collins, D Carroll, H McQuay / *Pain.* 1997. 70(2-3). P. 193–201.

12. The efficacy and safety of dipyrone (Novalgin) tablets in the treatment of acute migraine attacks: a double-blind, cross-over, randomized, placebo-controlled, multi-center study / FC Tulunay, H Ergün, SE Gülmez, T Ozbenli, M Ozmenoğlu, C Boz, AK Erdemoglu, A Varlikbas, B Göksan, L Inan / *Funct Neurol.* 2004. 19(3). P. 197–202.

13. Rojas RA, Toledo AR, Rojas RMS. Metamizol prescribed for dengue fever and dengue hemorragic fever. *Med Int Mex.* 2006. 22(4). P. 297–301.

14. Purssell E. Systematic review of studies comparing combined treatment with paracetamol and ibuprofen, with either drug alone. *Arch Dis Child.* 2011. 96(12). P. 1175–1179.

15. Mullins ME, Empey M, Jaramillo D, Sosa S, Human T, Diringer MN. A prospective randomized study to evaluate the antipyretic effect of the combination of acetaminophen and ibuprofen in neurological ICU patients. *Neurocrit Care.* 2011. 15(3). P. 375–378.

16. Antipyretic effects of dipyrone versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study / A Wong, A Sibbald, F Ferrero, M Plager, ME Santolaya, AM Escobar, S Campos, S Barragán, M De León González, GL Kesselring; Fever Pediatric Study Group / *Clin Pediatr (Phila).* 2001. 40(6). P. 313–324.

17. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике / Л.Н. Баранова, Н.В. Купряшина, Л.В. Львова и др. / *Фарматека.* 2012. № 5. С. 69–76.