

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКОМ

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ПАРАКОД ІС[®] (PARACETAMOL/CODEINE)**

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®], таблетки. У ПУР детально описано важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу, заходи щодо мінімізації цих ризиків, а також шляхи отримання додаткової інформації про ризики та про відсутні дані (відсутню інформацію) щодо застосування лікарського засобу.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®] містить важливу інформацію для фахівців системи охорони здоров'я та пацієнтів про те, як слід застосовувати лікарський засіб.

Усі нові важливі ризики або нову інформацію щодо вже відомих ризиків буде відображено в оновленому ПУР для лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®].

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ЙОГО ЗАСТОСОВУЮТЬ

Лікарський засіб показаний для короточасного лікування гострого помірною болі, який не полегшується парацетамолом, ібупрофеном або ацетилсаліциловою кислотою (головний біль, мігрень, періодичний біль, зубний біль, невралгія, ревматичний і м'язовий біль, біль у спині).

Лікарський засіб ПАРАКОД ІС[®], таблетки, містить комбінацію діючих речовин парацетамол/кодеїн (paracetamol/codeine) та призначений для застосування перорально.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ТА ЗАХОДИ ЩОДО ЇХ МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ

Нижче наведено інформацію про важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®], та описано заходи з мінімізації цих ризиків.

Заходами з мінімізації ризиків, пов'язаними з застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як попередження, застереження та рекомендації щодо правильного застосування лікарського засобу, яку зазначено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу та адресовано пацієнтам та фахівцям системи охорони здоров'я;
- важливі рекомендації щодо застосування лікарського засобу, які зазначено на його упаковці;
- офіційно затверджений розмір пакування лікарського засобу – кількість одиниць дозування в упаковці лікарського засобу визначається таким чином, щоб забезпечити правильне його застосування;
- правовий статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), щоб можна було вжити негайних заходів у разі необхідності. Ці заходи становлять *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®], – це ризики, які потребують застосування спеціальних заходів з управління ризиками з метою їх подальшого вивчення або мінімізації для безпечного застосування лікарського засобу.

ПУР ПАРАКОД ІС[®], версія 2.1

Важливі ризики поділяють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми безпеки, щодо яких існують достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®]. Потенційні ризики – це проблеми безпеки, для яких зв'язок із застосуванням лікарського засобу можливий, виходячи з доступних даних, проте цей зв'язок ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це дані щодо безпеки лікарського засобу, які на даний час відсутні і які необхідно зібрати (наприклад, про довготривале застосування лікарського засобу).

Таблиця 7: П.А – Резюме проблем безпеки

Резюме проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	- Гепатотоксичність при застосуванні терапевтичних доз парацетамолу у пацієнтів з факторами ризику гепатотоксичності (<i>парацетамол</i>). - Зловживання лікарським засобом, неналежне застосування та розвиток залежності (<i>кодеїн</i>). - Пригнічення центральної нервової системи, у тому числі седация та респіраторна депресія (<i>кодеїн</i>).
Важливі потенційні ризики	Немає.
Відсутня інформація	Немає.

П.В Резюме важливих ризиків

Таблиця 8: П.В – Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність при застосуванні терапевтичних доз парацетамолу у пацієнтів з факторами ризику гепатотоксичності (*парацетамол*).

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	За даними проспективної серії клінічних випадків, отриманими на основі детальної клінічної та лабораторної інформації, парацетамол у терапевтичних дозах може вважатися фактором в оцінці причинно-наслідкового зв'язку у пацієнтів з ураженням печінки, які не вживають алкоголь. Однак діагностика гострого ураження печінки та оцінка причинно-наслідкового зв'язку з конкретним лікарським засобом залишаються складним завданням. Ураження печінки має гепатоцелюлярний характер, а супутні симптоми гіперчутливості в частині випадків свідчать про те, що механізм може бути імуноопосередкованим. Для кращого клінічного лікування таких пацієнтів необхідні подальші дослідження внутрішніх механізмів гепатотоксичності та дослідження біомаркерів (Sabaté M. et al., 2011).
Групи ризику та фактори ризику	Порогова доза токсичності парацетамолу може варіюватися у різних осіб і залежати від генетичних факторів та зовнішніх факторів середовища (Sabaté M. et al., 2011).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: ІМЗ ЛЗ розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції». Офіційно затверджений розмір пакування ЛЗ. Рецептурний відпук ЛЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

	Відсутні.
--	-----------

Таблиця 9: П.В – Важливий ідентифікований ризик: Зловживання лікарським засобом, неналежне застосування та розвиток залежності (кодеїн).

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У дослідженні Van Hout MC et al. (2017) для опису переходу від терапевтичного застосування кодеїну для знеболення до зловживання, а також фізичної та психологічної залежності було застосовано когнітивно-поведінковий аналіз досвіду осіб, які зловживають кодеїном, та залежних від опіоїдів осіб, які проживають в Ірландії (n=21) та Південній Африці (n=25). Проведений аналіз із застосуванням моделі Лізе та Франца (1996) виявив специфічні переконання, думки, емоції та поведінку досліджуваних осіб. Незважаючи на відмінності в культурному контексті, соціальних умовах і регуляторній доступності препаратів у кожній країні, спостерігається як горизонтальна, так і вертикальна узгодженість у тлумаченні явища зловживання кодеїном та формування залежності. За отриманими результатами було встановлено, що зловживання та залежність підтримуються взаємодією між фізіологічними детермінантами, які пов'язані з болем, абстиненцією та толерантністю, та психологічними факторами, такими як терапевтична потреба, попередження очікуваного фізичного болю, задоволення від ейфоризуючого седативного опіатного ефекту кодеїну та полегшення емоційного дистресу.
Групи ризику та фактори ризику	Перехід від законного терапевтичного застосування кодеїну для знеболення до зловживання та залежності опосередковується зовнішніми факторами середовища, пов'язаними з доступністю лікарського засобу, внутрішніми метакогніціями, асоційованими з болем і емоційним стражданням, а також зростаючою важливістю кодеїну в житті особи (Van Hout MC et al., 2017).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: ІМЗ ЛЗ розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції». Офіційно затверджений розмір пакування ЛЗ. Рецептурний відпуск ЛЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

Таблиця 10: П.В – Важливий ідентифікований ризик: Пригнічення центральної нервової системи, у тому числі седація та респіраторна депресія (кодеїн).

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Кодеїн, опіоїдний препарат, що слабо зв'язується з μ -опіоїдними рецепторами. В організмі кодеїн перетворюється на морфін, опіоїд, який має набагато вищу спорідненість до μ -рецепторів. Шляхом активації μ -опіоїдних рецепторів у певних ділянках центральної нервової системи, включаючи комплекс пре-Бетцінгера, що відповідає за дихальний ритм, опіоїди викликають пригнічення дихання і седацію (Boon M. et al., 2012).
---	---

Групи ризику та фактори ризику	Фактори ризику опіоїд-індукованого пригнічення центральної нервової системи: літній вік, чоловіча стать, відсутність попереднього досвіду застосування опіоїдів, порушення дихання під час сну, серцева недостатність (S.C. Jansen, A. Dahan, 2024).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: ІМЗ ЛЗ розділи «Протипоказання», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами або інші види взаємодій», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Спосіб застосування та дози», «Діти», «Передозування», «Побічні реакції». Офіційно затверджений розмір пакування ЛЗ. Рецептурний відпуск ЛЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

П.С План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

П.С.1 Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Немає досліджень, які є умовою видачі реєстраційних посвідчень на лікарський засіб ПАРАКОД ІС[®] або є спеціальними зобов'язаннями при видачі реєстраційного посвідчення.

П.С.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Відсутня необхідність у проведенні досліджень лікарського засобу ПАРАКОД ІС[®].

Додаток 7 – Інші підтверджуючі дані (включаючи матеріали, на які є посилання)

1. Health Products Regulatory Authority (HPRA) – Public Assessment Report for a Medicinal Product for Human Use Co-codamol 15 mg/500 mg Film-coated Tablets; Azure Pharmaceuticals Ltd (PA22871/020/001) [19 March 2024].
Available at: <https://www.hpra.ie/find-a-medicine/for-human-use/authorised-medicines?data=eyJpZCI6bnVsbCwic2tpcCI6MCwidGFrZSI6MTAsInF1ZXJ5IjojQ28tQ29kYW1vbCI6Im9yZGVyIjojTGZzdFVwZGF0ZWQgREVVTQyIsInN0YXR1cyI6IkF1dGhvcmlzZWQiLCJmaWx0ZXJzIjp7ImZyb20iOm51bGwsInRvIjpudWxsLCJyb3V0ZXMiOm51bGwsInBsYWNTT2ZTYWxlIjpudWxsLCJhZHZlcnRpc2luZ0NvbmlRpdGlbnMiOm51bGwsIm1hcmtdGluZ0F2YWlsYWJpbGl0eSI6bnVsbCwiYXRjQ29kZSI6bnVsbCwibWVkaWNpbmVUeXBlljpu dWxsX0%3D>
2. Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, Mas A, Guarner C, Forné M, Solà R, Castellote J, Rigau J, Laporte JR. Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: causality assessment in a prospective case series. *BMC Gastroenterol.* 2011. 11:80. doi: 10.1186/1471-230X-11-80. PMID: 21762481; PMCID: PMC3150324.
3. Van Hout MC, Norman I, Rich E, Bergin M. Experiences of Codeine Use, Misuse and Dependence: Application of Liese and Franz's Cognitive Developmental Model of Substance Abuse. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy.* 2017. 45(3). P. 238–252. doi:10.1017/S1352465817000030
4. Boom M, Niesters M, Sarton E, Aarts L, Smith TW, Dahan A. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced respiratory depression. *Curr Pharm Des.* 2012. 18(37). P. 5994–6004. doi: 10.2174/138161212803582469. PMID: 22747535.
5. S.C. Jansen, A. Dahan Opioid-induced respiratory depression. *BJA Education.* 2024. 24(3). P. 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2023.12.007>.