РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ГРИПГО®, таблетки	**PARACETAMOL PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE CAFFEINE ANHYDROUS CHLORPHENIRAMINE MALEATE**

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Гострі респіраторні вірусні інфекції (далі – ГРВІ) та грип – найбільш поширені інфекційні хвороби, що зустрічаються в усіх вікових групах населення. Серед причин тимчасової втрати працездатності вони посідають перше місце. Зокрема, навіть у міжепідемічний період на ГРВІ та грип хворіє 1/6 частина населення планети. Щорічно в різних країнах світу реєструється від 10 до 130 млн випадків застудних захворювань та грипу.

В Україні щорічно на ГРВІ та грип хворіють 10 – 14 млн осіб, що становить 25 – 30 % від загальної та близько 75 – 90 % від інфекційної захворюваності в Україні.

Кожен дорослий стикається з симптомами ГРВІ та грипу до 5 разів на рік, а діти хворіють близько 6 – 8 разів на рік. Вірус грипу є причиною 10 % загальної захворюваності в країнах Європи; щорічно близько 250 тис. смертей у всьому світі пов'язують з цим вірусом.

Основними симптомами ГРВІ та грипу є підвищення температури тіла, головний біль, біль у горлі, кашель, утруднене носове дихання, ринорея, слабкість, біль у м’язах та суглобах. Так, закладеність носа, нежить та сльозотеча зустрічаються у 90 % хворих, біль у горлі – у 77 %, головний біль – у 73 %, лихоманка та озноб – у 38 %, біль у м’язах та суглобах – у 66 % пацієнтів.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Терапевтична ефективність комбінованого лікарського засобу (ЛЗ) **Грипго®** щодо симптомів ГРВІ та грипу (пропасниця, головний біль, закладеність носа, риніт, синусит, біль у горлі, біль у м’язах, кашель) обумовлена діючими речовинами, що входять до його складу – парацетамолом, кофеїном, фенілефрином та хлорфеніраміном.

Парацетамол полегшує біль та сприяє зниженню температури тіла. *Фенілефрин* сприяє покращенню носового дихання внаслідок зменшення набряку. *Кофеїн* покращує фізичний та емоційний стан пацієнтів. *Хлорфенірамін* усуває нежить, свербіж у носі, сльозотечу та різь в очах.

Ефективність поєднаного застосування парацетамолу, хлорфеніраміну, кофеїну та фенілефрину щодо полегшення симптомів застудних захворювань та грипу була продемонстрована у клінічних дослідженнях (КД). Зокрема, було встановлено, що застосування цих діючих речовин значно покращує самопочуття хворих із ГРВІ та грипом, а також сприяє скороченню термінів непрацездатності. Так, у відкритому багатоцентровому КД із залученням 262 пацієнтів із симптомами застуди, які отримували парацетамол, хлорфенірамін, кофеїн та фенілефрин у складі комбінованого препарату, було встановлено, що така терапія сприяє швидкому зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання. Зокрема, на 3-й та 5-й день захворювання сумарний показник симптомів застуди знизився на 51 % та 92 % відповідно.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Ефективність застосування комбінації парацетамолу, хлорфеніраміну, кофеїну та фенілефрину у дітей віком до 12 років, вагітних жінок та жінок, які годують груддю, не встановлена.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості або алергічні реакції. *(Реакції гіперчутливості).*	При застосуванні ЛЗ **Грипго®** можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості у вигляді висипань, набряків підшкірної клітковини, свербежу, утрудненого дихання, анафілаксії тощо.	Не слід застосовувати ЛЗ **Грипго®** при наявності підвищеної чутливості до будь-якого з компонентів препарату. У випадку появи будь-яких клінічних проявів реакцій підвищеної чутливості (висипання, свербіж, набряки підшкірної клітковини, задишка тощо) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися за консультацією до лікаря.
Негативний вплив на функцію печінки / застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. *(Гепатотоксичність / застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки).*	Парацетамол, одна з діючих речовин комбінованого ЛЗ **Грипго®**, може мати негативний вплив на функцію печінки, особливо при його застосуванні у високих дозах чи протягом тривалого часу. До груп ризику щодо виникнення побічних реакцій (ПР) з боку печінки належать особи із тяжкими порушеннями функції печінки та пацієнти, які вживають алкогольні напої.	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших лікарських засобів. Заборонено застосовувати ЛЗ при наявності тяжких порушень функції печінки. Також протипоказано вживати алкоголь на фоні терапії препаратом. У випадку появи будь-яких клінічних ознак порушення функції печінки (погіршення загального стану, зміна кольору шкіри, поява свербежу, зміна функціональних проб печінки та ін.) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися до лікаря.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Негативний вплив на функцію нирок / застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок. *(Нефротоксичність / застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок).*	Парацетамол, одна з діючих речовин комбінованого ЛЗ **Грипго®**, може мати негативний вплив на функцію нирок, особливо при його застосуванні у високих дозах чи протягом тривалого часу. До груп ризику щодо виникнення ПР з боку нирок належать особи із тяжкими порушеннями функції нирок.	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших препаратів. Заборонено застосовувати ЛЗ при наявності тяжких порушень функції нирок. У випадку появи будь-яких клінічних ознак порушення функції нирок (погіршення загального стану, поява набряків, зміна кількості сечі тощо) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися до лікаря.
Застосування ЛЗ у дозах, що перевищують рекомендовані. *(Передозування (ненавмисне та навмисне)).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, фенілефрин, хлорфенірамін та кофеїн, його застосування у кількостях, що перевищують рекомендовані дози, може супроводжуватися появою негативних наслідків з боку різних органів та систем (ураження печінки, ураження головного мозку, зміни з боку крові, порушення діяльності серцево-судинної системи, розлади з боку системи травлення та інші). При затримці надання невідкладної медичної допомоги випадки значного передозування можуть мати летальні наслідки.	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших лікарських засобів. Необхідно зберігати ЛЗ поза полем зору дітей та у недоступному для них місці. У випадку передозування (навіть за умови відсутності симптомів) слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.
Негативний вплив на кров (включаючи зменшення кількості клітин крові). *(Гематотоксичність (включаючи тромбоцитопенію та агранулоцитоз)).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, при його застосуванні (особливо у високих дозах чи протягом тривалого часу) можуть розвинутися ПР з боку крові (зменшення кількості клітин крові).	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших препаратів. Заборонено застосовувати ЛЗ при наявності захворювань крові. У випадку появи будь-яких лабораторних чи клінічних ознак порушень з боку крові

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		(кровоточивість, приєднання бактеріальних інфекцій, зрушення у формулі крові) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися до лікаря.
Порушення дихання внаслідок спазму бронхів, у тому числі в осіб із підвищеною чутливістю до аспірину чи інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). *(Бронхоспазм, у тому числі у пацієнтів, чутливих до аспірину чи до інших НПЗЗ).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, при його застосуванні може розвинутися бронхоспазм. До груп ризику щодо його виникнення належать пацієнти з бронхіальною астмою та особи, які мають підвищену чутливість до аспірину чи інших НПЗЗ.	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших препаратів. Заборонено застосовувати ЛЗ при наявності захворювань органів дихання, включаючи бронхіальну астму. У випадку появи клінічних ознак бронхоспазму (утруднення дихання, погіршення загального стану, кашель та ін.) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися до лікаря.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням із лікарськими засобами, які сприяють розрідженню крові (антикоагулянтами). *(Реакції клінічно значущих взаємодій з антикоагулянтами).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, при його сумісному довготривалому застосуванні з антикоагулянтами із групи кумаринів (препарати, що знижують здатність крові згортатися) зростає ризик кровотеч.	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших препаратів, включаючи антикоагулянти із групи кумаринів. У випадку появи клінічних ознак кровотечі (виділення крові, слабкість, запаморочення, падіння артеріального тиску, втрата свідомості та ін.) слід негайно звернутися за невідкладною медичною допомогою.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням з ЛЗ, які посилюють активність ферментів печінки.	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, при його сумісному застосуванні із препаратами, що посилюють активність ферментів печінки (такими, як фенітоїн, барбітурати, карбамазепін), зростає	При прийомі ЛЗ **Грипго®** слід дотримуватися рекомендацій щодо дозового режиму, тривалості терапії та можливості застосування інших препаратів, включаючи індуктори

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
(Реакції клінічно значущих взаємодій з індукторами ферментів печінки).	ризик його негативного впливу на печінку.	ферментів печінки. У випадку появи будь-яких клінічних ознак порушення функції печінки (погіршення загального стану, зміна кольору шкіри, поява свербежу, зміна функціональних проб печінки та ін.) застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися до лікаря.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням із алкоголем. *(Сумісне застосування з алкоголем).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить парацетамол, при його сумісному застосуванні із алкоголем зростає ризик його негативного впливу на печінку.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** особам, які страждають на алкоголізм. Крім того, необхідно уникати вживання алкоголю протягом курсу лікування препаратом.
Серйозні побічні реакції з боку шкіри.	При застосуванні ЛЗ **Грипго®** у рідкісних випадках можуть спостерігатися висипання у вигляді пухирів на шкірі та/або слизових оболонках (синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз), які є небезпечними для життя та потребують надання невідкладної медичної допомоги.	Не слід застосовувати ЛЗ **Грипго®** при наявності підвищеної чутливості до будь-якого з компонентів препарату. У випадку появи будь-яких висипань у вигляді пухирів на шкірі та/або слизових оболонках застосування ЛЗ слід негайно припинити та відразу звернутися за консультацією до лікаря.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням з ЛЗ, які належать до інгібіторів моноамінооксидази (МАО). *(Реакції клінічно значущих взаємодій з інгібіторами моноамінооксидази).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, при його сумісному застосуванні з препаратами, що належать до інгібіторів МАО, може підвищуватися артеріальний тиск.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** сумісно з інгібіторами МАО чи протягом 2 тижнів після припинення їх застосування.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням з ЛЗ, які належать до трициклічних антидепресантів. *(Реакції клінічно значущих взаємодій з трициклічними антидепресантами).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, при його сумісному застосуванні з трициклічними антидепресантами (амітриптилін та ін.) можуть виникати небажані ефекти з боку серця.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** сумісно з трициклічними антидепресантами.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням з ЛЗ, які призначені для зниження артеріального тиску. *(Реакції клінічно значущих взаємодій з антигіпертензивними лікарськими засобами).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, при його сумісному застосуванні з антигіпертензивними препаратами можливий розвиток протилежного ефекту (зростання артеріального тиску) з летальними наслідками.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** сумісно з антигіпертензивними препаратами.
Негативні наслідки, обумовлені сумісним застосуванням з ЛЗ, які впливають на вегетативну нервову систему (симпатоміметиками). *(Реакції клінічно значущих взаємодій з іншими симпатоміметиками).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, при його сумісному застосуванні з симпатоміметиками можуть виникати ПР з боку нервової та серцево-судинної систем (аритмії, інфаркт міокарда, судоми, нервозність, дратівливість, безсоння, надмірне звуження судин).	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** сумісно з іншими симпатоміметиками.
Негативні наслідки, обумовлені застосуванням у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями. *(Застосування у пацієнтів з тяжкими серцево-судинними захворюваннями, включаючи тяжку артеріальну гіпертензію).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, його застосування у пацієнтів із тяжкими серцево-судинними захворюваннями може супроводжуватися погіршенням їх стану.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** пацієнтам з тяжкими захворюваннями серцево-судинної системи.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Негативні наслідки, обумовлені застосуванням у пацієнтів із підвищеною функцією щитовидної залози (гіпертиреоз). *(Застосування у пацієнтів з гіпертиреозом).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, його застосування у пацієнтів із гіпертиреозом може супроводжуватися погіршенням їх стану.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** пацієнтам із гіпертиреозом.
Негативні наслідки, обумовлені застосуванням у пацієнтів із підвищенням внутрішньоочного тиску (закритокутова глаукома). *(Застосування у пацієнтів з закритокутовою глаукомою).*	Оскільки комбінований ЛЗ **Грипго®** у своєму складі містить фенілефрин, його застосування може супроводжуватися підвищенням внутрішньоочного тиску, що небезпечно для пацієнтів із закритокутовою глаукомою.	Заборонено застосовувати ЛЗ **Грипго®** пацієнтам із закритокутовою глаукомою.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Відсутні.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у вагітних жінок.	Оскільки немає даних щодо безпеки сумісного застосування парацетамолу, фенілефрину, хлорфенірамін та кофеїну, діючих речовин комбінованого ЛЗ **Грипго®**, у вагітних жінок, заборонено його використовувати у цієї категорії пацієнток.
Безпека застосування у жінок, які годують груддю.	Немає даних щодо безпеки сумісного застосування парацетамолу, фенілефрину, хлорфенірамін та кофеїну, діючих речовин комбінованого ЛЗ **Грипго®**, у жінок, які годують груддю. Відомо, що парацетамол і фенілефрин можуть проникати в грудне молоко. При необхідності застосування ЛЗ слід припинити годування груддю.
Безпека застосування у дітей віком до 12 років.	Оскільки немає даних щодо безпеки сумісного застосування парацетамолу, фенілефрину, хлорфенірамін та кофеїну, діючих речовин комбінованого ЛЗ **Грипго®**, у дітей віком до 12 років, заборонено його використання у цієї категорії пацієнтів.

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

ЛЗ **Грипго®** має інструкцію для медичного застосування (ІМЗ), що містить інформацію про застосування ЛЗ, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

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

Не застосовно.

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **Грипго®** у подальшому післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **Грипго®** за власною ініціативою.

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

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
1.0	31/07/2020	**Важливі ідентифіковані ризики.** 1. Реакції гіперчутливості. 2. Гепатотоксичність/застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. 3. Нефротоксичність/застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок. 4. Передозування (ненавмисне та навмисне). 5. Гематотоксичність (включаючи тромбоцитопенію та агранулоцитоз). 6. Бронхоспазм, в тому числі у пацієнтів, чутливих до аспірину чи до інших нестероїдних протизапальних засобів. 7. Реакції клінічно значущих взаємодій з антикоагулянтами. 8. Реакції клінічно значущих взаємодій з індукторами ферментів печінки. 9. Сумісне застосування з алкоголем. 10. Серйозні побічні реакції з боку шкіри. 11. Реакції клінічно значущих взаємодій з інгібіторами моноамінооксидази. 12. Реакції клінічно значущих взаємодій із трициклічними антидепресантами. 13. Реакції клінічно значущих взаємодій з антигіпертензивними лікарськими засобами. 14. Реакції клінічно значущих взаємодій з іншими симпатоміметиками.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для комбінованого ЛЗ **Грипго®** був сформований заявником у рамках процедури перереєстрації на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації з безпеки застосування парацетамолу, фенілефрину, кофеїну та хлорфеніраміну.

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
		15. Застосування у пацієнтів із тяжкими серцево-судинними захворюваннями, включаючи тяжку артеріальну гіпертензію. 16. Застосування у пацієнтів із гіпертиреозом. 17. Застосування у пацієнтів із закритокутовою глаукомою. **Важливі потенційні ризики.** Відсутні. **Відсутня інформація.** 1. Безпека застосування у вагітних жінок. 2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 3. Безпека застосування у дітей віком до 12 років.	
1.1	14/09/2023	**Важливі ідентифіковані ризики.** 1. Реакції гіперчутливості. 2. Гепатотоксичність/застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки. 3. Нефротоксичність/застосування у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок. 4. Передозування (ненавмисне та навмисне). 5. Гематотоксичність (включаючи тромбоцитопенію та агранулоцитоз). 6. Бронхоспазм, в тому числі у пацієнтів, чутливих до аспірину чи до інших нестероїдних протизапальних засобів. 7. Реакції клінічно значущих взаємодій з антикоагулянтами. 8. Реакції клінічно значущих взаємодій з індукторами ферментів печінки. 9. Сумісне застосування з алкоголем. 10. Серйозні побічні реакції з боку шкіри. 11. Реакції клінічно значущих взаємодій з інгібіторами моноамінооксидази. 12. Реакції клінічно значущих взаємодій із трициклічними антидепресантами. 13. Реакції клінічно значущих взаємодій з антигіпертензивними лікарськими засобами. 14. Реакції клінічно значущих взаємодій з іншими симпатоміметиками.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків для комбінованого ЛЗ **Грипго®** не змінювався. Версія ПУР була оновлена у рамках процедури внесення змін до реєстраційних матеріалів у зв'язку із необхідністю оновлення інформації з безпеки щодо перорального парацетамолу* в ІМЗ препарату. *Примітка. Джерела нової інформації з безпеки щодо парацетамолу: – https://www.dec.gov.ua/materials/shhodo-vnesennya-zmin-do-instrukcziyi-dlya-medychnogo-zastosuvannya-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-paracetamol-iv-formulation/?role=doctors – https://www.dec.gov.ua/materials/shhodo-vnesennya-zmin-do-instrukcziyi-dlya-medychnogo-zastosuvannya-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-paracetamol-iv-formulation-2/?role=applicant

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
		15. Застосування у пацієнтів із тяжкими серцево-судинними захворюваннями, включаючи тяжку артеріальну гіпертензію. 16. Застосування у пацієнтів із гіпертиреозом. 17. Застосування у пацієнтів із закритокутовою глаукомою. **Важливі потенційні ризики.** Відсутні. **Відсутня інформація.** 1. Безпека застосування у вагітних жінок. 2. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 3. Безпека застосування у дітей віком до 12 років.	– https://www.dec.gov.ua/materials/rishennyam-koordynaczijnoyi-grupy-z-proczedury-vzayemnogo-vyznannya-ta-deczentralizovanoyi-proczedury-dlya-lyudyny-cmdh-shho-vidbulosya-25-27-sichnya-2022-roku-bulo-nadano-utochnennya-u-ra-2/?role=doctors Зміни до ПУР були внесені у відповідні частини та додатки.