РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**Периодический отчет о безопасности лекарственного средства (ПООБ – Периодический отчет о безопасности)**

**ORALSEPT®(ОРАЛСЕПТ®)**

**(Бензидамин)**

**Оромукозный спрей, раствор 1.5 мг\1 мл**

**Оромукозный раствор 1.5 мг\1 г**

**Таблетки 3 мг**

Название и адрес производителя лекарственного средства:

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье,

Ул. Козле 188; 1000, Скопье, Республика Македония

Владелец регистрационного удостоверения:

ООО «Сэлвим», Россия

Периодический отчет о безопасности лекарственного средства тщательно разработан Квалифицированным Лицом Фармаконадзора (КЛФН) Отдела нормативно-правового регулирования производителя:

Бакалавр естественных наук, фармацевт. Светлана Нечева

Заместители КЛФН:



Д-р Ангелина Зимбакова

Бакалавр естественных наук, фармацевт. Марина Бакалинова

Период охвата периодического отчета о безопасности: 28.12.2017-31.03.2019

Внутренняя «дата выпуска»: 10.07.1964

Дата разработки периодического отчета о безопасности: 04.11.2019

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 1

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**СОДЕРЖАНИЕ:**

1. **Резюме**
2. **Введение**
3. **Регистрационный статус в мире**
4. **Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности**
5. **Изменения в основной информации по безопасности**
6. **Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного средства**:

**6.1 Общее число пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях**;

**6.2 Общее число пациентов, подвергшихся воздействию, по данным применения на рынке**

**6.2.1 Пострегистрационное воздействие (кроме клинических испытаний)**

**6.2.2 Пострегистрационное воздействие на особые группы населения**

**6.2.3 Особенности применения лекарственного средства**

1. **Обобщенные табличные данные**

**7.1. Справочная информация**

**7.2. Обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;**

**7.3. Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения**

1. **Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:**

**8.1. Завершенные клинические исследования**

**8.2. Продолжающиеся клинические исследования**

**8.3. Длительный последующий мониторинг состояния пациентов**

**8.4. Иное терапевтическое применение лекарственного средства**

**8.5. Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций**

1. **Данные неинтервенционных исследований**
2. **Данные других клинических исследований и из других источников**
3. **Данные доклинических исследований**
4. **Литература**
5. **Другие периодические обновляемые отчеты по безопасности.**
6. **Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях.**
7. **Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ.**
8. **Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные).**
9. **Сигналы и оценка риска:**

**17.1. Обобщающая информация по проблемам безопасности;**

**17.2. Оценка сигнала**

**17.3. Оценка рисков и новой информации**

**17.4. Характеристика рисков**

**17.5. Эффективность мер по минимизации риска (если применимо).**

1. **Оценка пользы:**

**18.1. Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике;**

**18.2. Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике;**

**18.3. Характеристика пользы**

1. **Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям**

**19.1. Контекст соотношения польза-риск - медицинская потребность и важные альтернативы;**

**19.2. Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск**

**20. Заключения и действия**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

1. **Резюме**

Настоящий отчет резюмирует данные о безопасности, полученные из международных источников, за период 28.12.2017-31.03.2019.

Продукт производства РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, содержащий Бензидамин, впервые был зарегистрирован в Российской Федерации:

ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл 22.10.2014.

ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (бензидамин) оромукозный раствор 1,5 мг\1 г 16.05.2016.

ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (бензидамин) таблетки 3 мг 16.08.2018.

Продукты, содержащие активное вещество Бензидамин, зарегистрированы РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье в 12 странах по всему миру.

Название лекарственного средства: ORALSEPT®(ОРАЛСЕПТ®)

Международное непатентованное название: бензидамин

Код-АТХ: A01AD02; Стоматологические препараты, Прочие средства для местного перорального лечения

**Показания к применению**

*Оромукозный спрей, раствор и оромукозный раствор*

Симптоматическое лечение болезненных воспалительных состояний и раздражений ротоглотки (гингивит, стоматит, фарингит) и в качестве дополнения к консервативному стоматологическому лечению и после удаления зуба.

*Таблетки*

Назначаются взрослым и детям старше 6 лет для симптоматического местного лечения боли и раздражения рта и горла.

**Способ применения и дозы**

*Оромукозный спрей, раствор*

Ежедневно принимать 2-6 раз в день. Не следует превышать рекомендованные дозы.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Взрослые** | **Дети от 6 до 12 лет** | **Дети до 6 лет** |
|  |  |  |
| 4 -8 впрыскиваний | 4 впрыскивания | 1 впрыскивание на |
|  |  |  4 кг веса, максимум до |
|  |  | 4 впрыскиваний |
| 2-6 раз в день | 2-6 раз в день | 2-6 раз в день |

**Инструкции по применению**

ПРИМЕЧАНИЕ: Перед первоначальным применением сделайте впрыскивание в воздух.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 3

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония



**Рисунок 1:** Держите баллон спрея вертикально, трубку спрея напротив себя. Поднимите трубку спрея на 90 градусов, пока она не займет горизонтальное положение.

**Рисунок 2:** Направьте трубку спрея в рот и сделайте нужное количество впрыскиваний. Интервал между двумя впрыскиваниями не должен быть менее 5 секунд.

**Рисунок 3:** Опустите трубку спрея в исходное положение.

*Оромукозный раствор*

Для промывания и полоскания рта и горла используется неразбавленный раствор.

Полоскать горло 2-3 раза в день по 20-30 секунд 15 мл раствора (соответствует столовой ложке).

Оромукозный раствор не следует применять маленьким детям и людям с нарушенным глотательным рефлексом, так как его применение может привести к удушью.

*Таблетки*

Дозировка

*Взрослые и дети старше 6 лет*

По одной таблетке 3 раза в день.

Лечение не должно длиться более 7 дней.

*Дети от 6 до 11 лет*

Прием лекарственного средства должен проходить под контролем взрослого.

*Дети младше 6 лет*

Из-за лекарственной формы (таблетка) не следует принимать детям младше 6 лет

Способ применения

Применяется для рта и горла.

Таблетку необходимо медленно рассасывать во рту.

Таблетки нельзя глотать или жевать.

Статус выпуска: Средство отпускается без рецепта

По данным Методологии АТХ / УСД Статистики Лекарственных средств Рабочего Центра Всемирной Организации Здравоохранения, УСД (установленная суточная доза) не определяется для подготовки к местному пероральному лечению. В соответствии с этим, общее количество пациентов, подвергнутых воздействию ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл; оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг, не может быть оценено в течение этого периода ПООБ.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 4

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

В течение референтного периода, охватываемого настоящим ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), сообщалось о следующем побочном эффекте лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1мл производства РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье на территории Российской Федерации: острая крапивница.

Данные, описанные в этом отчете, не изменили соотношение польза - риск лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл.

В течение референтного периода, охватываемого настоящим ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), не сообщалось о каких-либо побочных эффектах при приеме лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблеток 3 мг производства РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье на территории Российской Федерации.

1. **Введение**

Данный периодический отчет о безопасности лекарственного средства (ПООБ) ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл, оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг является официальным отчетом за период 28.12.2017-31.03.2019.

Внутренней "датой выпуска" Бензидамина является 10.07.1964.

**Показания к применению**

*Оромукозный спрей, раствор и оромукозный раствор*

Симптоматическое лечение болезненных воспалительных состояний и раздражений ротоглотки (гингивит, стоматит, фарингит) и в качестве дополнения к консервативному стоматологическому лечению и после удаления зуба.

*Таблетки*

Назначаются взрослым и детям старше 6 лет для симптоматического местного лечения боли и раздражения рта и горла.

**Способ применения и дозы**

*Оромукозный спрей, раствор*

Ежедневно принимать 2-6 раз в день. Не следует превышать рекомендованные дозы.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Взрослые** | **Дети от 6 до 12 лет** | **Дети до 6 лет** |
|  |  |  |
| 4 -8 впрыскиваний | 4 впрыскивания | 1 впрыскивание на |
|  |  |  4 кг веса, максимум до |
|  |  | 4 впрыскиваний |
| 2-6 раз в день | 2-6 раз в день | 2-6 раз в день |

**Инструкции по применению**

ПРИМЕЧАНИЕ: Перед первоначальным применением сделайте впрыскивание в воздух

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 5

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония



**Рисунок 1:** Держите баллон спрея вертикально, трубку спрея напротив себя. Поднимите трубку спрея на 90 градусов, пока она не займет горизонтальное положение

**Рисунок 2:** Направьте трубку спрея в рот и сделайте нужное количество впрыскиваний. Интервал между двумя впрыскиваниями не должен быть менее 5 секунд.

**Рисунок 3:** Опустите трубку спрея в исходное положение.

*Оромукозный раствор*

Для промывания и полоскания рта и горла используется неразбавленный раствор.

Полоскать горло 2-3 раза в день по 20-30 секунд 15 мл раствора (соответствует столовой ложке).

Оромукозный раствор не следует применять маленьким детям и людям с нарушенным глотательным рефлексом, так как его применение может привести к удушью.

*Таблетки*

Дозировка

*Взрослые и дети старше 6 лет*

По одной таблетке 3 раза в день.

Лечение не должно длиться более 7 дней.

*Дети от 6 до 11 лет*

Прием лекарственного средства должен проходить под контролем взрослого.

*Дети младше 6 лет*

Из-за лекарственной формы (таблетка) не следует принимать детям младше 6 лет.

Способ применения

Применяется для рта и горла.

Таблетку необходимо медленно рассасывать во рту.

Таблетки нельзя глотать или жевать.

1. **Регистрационный статус в мире**

Данное лекарственное средство успешно применяется в нашей стране и имеет широкий спектр применения. ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей 1,5 мг\1 мл; продукт РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, зарегистрирован в республике Македония с 2009 года.

Регистрационный статус в других странах:

* + Россия: РУ № ЛП-002669 от 22.10.2014
	+ Албания: РУ № 5891 от 23.11.2017

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 6

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

* + Кыргызстан: РУ № КП № 10158 от 13.03.2013
	+ Молдова: РУ № 20454 от 21.03.2014
	+ Таджикистан: РУ № 006384 от 27.03.2015
	+ Грузия: РУ № 014897 от 08.12.2014
	+ Казахстан: РУ № РК-ЛС-5№021513 от 08.07.2015
	+ Туркменистан: РУ № 012076 от 02.11.2015
	+ Косово: РУ № MA-4779/10/01/2017 от 10.01.2017
	+ Сербия: РУ № 515-01-02728-16-001 от 02.04.2018
	+ Узбекистан: РУ № 04035/02/18 от 20.02.2018

Данное лекарственное средство успешно применяется в нашей стране и имеет широкий спектр применения. ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей 1,5 мг\1 г; продукт РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, зарегистрирован в республике Македония с 2007 года.

Регистрационный статус в других странах:

* + Россия: РУ № ЛП-003632 от 16.05.2016
	+ Косово: РУ № RMA-593/21/10/2015 от 21.10.2015
	+ Грузия: РУ № 014627 от 29.10.2014
	+ Казахстан: РУ № РК-ЛС-5№021389 от 20.05.2015
	+ Туркменистан: РУ № 012075 от 02.11.2015
	+ Сербия: РУ № 515-01-02726-16-001 от 02.04.2018
	+ Узбекистан: РУ № 04036/02/18 от 20.02.2018

Данное лекарственное средство успешно применяется в нашей стране и имеет широкий спектр применения. ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) таблетки 3 мг; продукт РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, зарегистрирован в республике Македония с 2013 года.

Регистрационный статус в других странах:

* + Россия: РУ № ЛП-004995 от 16.08.2018
	+ Грузия: РУ № 014896 от 08.12.2014
	+ Казахстан: РУ № РК-ЛС-5№021480 от 01.07.2015
	+ Сербия: РУ № 515-01-02725-16-001 от 02.04.2018
1. **Меры, принятые за отчетный период, в связи с данными по безопасности**

В течение периода, охватываемого ПООБ, не было отмечено каких-либо изменений в составе (вариантах) лекарственного средства, которые повлияли бы на безопасность лекарственного средства.

1. **Изменения в основной информации по безопасности**

За период, охватываемый настоящим ПООБ, по требованию Министерства здравоохранения Российской Федерации в листовку-вкладыш в упаковку не было внесено никаких изменений в справочную информацию по безопасности лекарственного средства.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 7

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

1. **Оценка числа пациентов, подвергшихся воздействию лекарственного средства**:

**6.1 Общее число пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях**

Клинический обзор для бензидамина был предоставлен на основе научной литературы из опубликованных статей в самых известных научных изданиях.

В 2009 году РЕПЛЕК ФАРМ спонсировала и провела клиническое исследование под названием: «Плацебо контролируемое, двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование по терапевтической эффективности и безопасности бензидамина гидрохлорида в форме оромукозного раствора у пациентов с хронической пародонтопатией» в Республике Македония.

**Таблица 1 Предполагаемое общее число пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях: «Плацебо контролируемое, двойное слепое, рандомизированное клиническое исследование по терапевтической эффективности и безопасности бензидамина гидрохлорида в форме оромукозного раствора у пациентов с хронической пародонтопатией»**

**Предполагаемое общее число пациентов, подвергшихся воздействию на основании фактических данных завершенного клинического исследования.**

|  |  |
| --- | --- |
| **Лечение** | **Количество субъектов** |
| Лекарственное средство | ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный раствор 1,5 мг\1 г; (продукт РЕПЛЕК ФАРМ) | 20 |
| Лекарственное средство для сравнения | Плацебо | 20 |

Новые данные об общем числе пациентов, подвергшихся воздействию в клинических исследованиях, не доступны, поскольку новые клинические исследования не проводились РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье.

**6.2 Общее число пациентов, подвергшихся воздействию, по данным применения на рынке**

**6.2.1 Пострегистрационное воздействие (кроме клинических испытаний)**

За референтный период, охватываемый ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), общее количество распространенного лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл составило:

* В Республике Македония: 1673 упаковки
* В Армении: 3279 упаковок
* В России: 1042820 упаковок
* В Кыргызстане: 41232 упаковки
* В Молдове: 381202 упаковки
* В Таджикистане: 9037 упаковок
* В Грузии: 13441 упаковка
* В Казахстане: 60013 упаковок
* В Косово: 2684 упаковки
* В Сербии: 11760 упаковок
* В Узбекистане: 14500 упаковок

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 8

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

За референтный период, охватываемый ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), общее количество распространенного лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный раствор 1,5 мг\1 г составило:

* В Республике Македония: 10341 упаковку
* В Грузии: 2884 упаковки
* В Косово: 8754 упаковки
* В Сербии: 4330 упаковок
* В Узбекистане: 8752 упаковки
* В России (120 мл): 7232 упаковки
* В России: (240 мл) 7385 упаковок

За референтный период, охватываемый ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), общее количество распространенного лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) таблетки 3 мг х 10 шт. составило:

* В Республике Македония: 478 упаковок
* В Сербии: 6087 упаковок

За референтный период, охватываемый ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), общее количество распространенного лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) таблетки 3 мг х 20 шт. составило:

* В Республике Македония: 339 упаковок
* В Армении: 3034 упаковки
* В Грузии: 6142 упаковки
* В Казахстане: 9289 упаковок
* В России: 50573 упаковки

Согласно Методологии АТХ / УСД Статистики Лекарственных средств Рабочего Центра Всемирной Организации Здравоохранения, УСД (установленная суточная доза) не определяется для подготовки к местному пероральному лечению. В соответствии с этим, общее количество пациентов, подвергнутых воздействию ORALSEPT (ОРАЛСЕПТА®) (Бензидамина) оромукозного спрея, раствора 1,5 мг\1 мл; оромукозного раствора 1,5 мг\1 г и таблеток 3 мг, не может быть оценено.

**6.2.2 Пострегистрационное воздействие на особые группы населения**

Нет данных.

**6.2.3 Особенности применения лекарственного средства**

Нет данных.

**7. Обобщенные табличные данные**

**7.1. Справочная информация**

Нет данных.

**7.2. Обобщенная информация по серьезным нежелательным реакциям, выявленным в ходе клинических исследований;**

**Нет данных.**

**7.3. Обобщенная информация по данным пострегистрационного применения**

**Нет данных.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 9

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**8. Резюме значимых данных, полученных в ходе клинических исследований за отчетный период:**

**Нет данных.**

**8.1. Завершенные клинические исследования**

**Нет данных.**

**8.2. Продолжающиеся клинические исследования**

**Нет данных.**

**8.3. Длительный последующий мониторинг состояния пациентов**

**Нет данных.**

**8.4. Иное терапевтическое применение лекарственного средства**

**Нет данных.**

**8.5. Новые данные по безопасности в отношении назначения фиксированных комбинаций**

**Нет данных.**

1. **Данные неинтервенционных исследований**

Неинтервенционные исследования не проводились РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье за отчетный период.

1. **Данные других клинических исследований и из других источников**

**Нет данных.**

1. **Данные доклинических исследований**

За отчетный период доклинические исследования не проводились.

1. **Литература**

Зареферентный период, охватываемый настоящим ПООБ (28.12.2017-31.03.2019), новые и важные данные в соответствующей литературе касательно безопасности лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл, оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг; производства РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье не публиковались.

1. **Другие периодически обновляемые отчеты по безопасности**

**Нет данных.**

1. **Недостаточная терапевтическая эффективность в контролируемых клинических исследованиях.**

**Нет данных.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 10

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

1. **Важная информация, полученная после завершения подготовки ПООБ**

С момента фиксации данных не поступало сообщений о влиянии побочных реакций препарата на оценку соотношения польза - риск для лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл, оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг; производства РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье.

1. **Обзор сигналов (новые, рассматриваемые и завершенные).**
2. Нет данных о новых, рассматриваемых или завершенных сигналах
3. **Оценка сигнала и риска**
4. **1. Обобщающая информация по проблемам безопасности**

|  |
| --- |
| **Обобщающая информация по проблемам безопасности** |
| Важные выявленные риски | - Желудочно-кишечные расстройства: онемение и жжение во рту, сухость во рту.- Расстройства иммунитета: анафилактические реакции, которые могут потенциально угрожать жизни,и гиперчувствительные реакции- Расстройства органов дыхания, груди, а также средостения:ларингоспазм или бронхоспазм |
| Важные потенциальные риски | - Длительное лечение |
| Недостающая информация | Нет данных |

Не было выявлено каких-либо важных или потенциальных рисков, которые потребовали бы проведения дополнительных мероприятий по фармаконадзору, поэтому считается достаточным проведение только рутинных мероприятий по фармаконадзору.

Насколько известно владельцу регистрационного удостоверения, нет дополнительных мероприятий по фармаконадзору по референтному лекарственному средству.

Владелец регистрационного удостоверения организовал систему фармаконадзора для предоставления услуг квалифицированного лица, ответственного за фармаконадзор. Система фармаконадзора владельца РУ имеет все необходимые средства для выполнения стандартных мероприятий по фармаконадзору согласно применимому законодательству и нормам.

**17.2. Оценка сигнала**

**Нет данных.**

**17.3. Оценка рисков и новой информации**

**Нет данных.**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_11

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**17.4. Характеристика рисков**

В данном разделе приведено резюме важных проблем безопасности в конце отчетного периода. Новые риски в данный список не вносились.

|  |
| --- |
| **Обобщающая информация по проблемам безопасности** |
| Важные выявленные риски | - Желудочно-кишечные расстройства: онемение и жжение во рту, сухость во рту.- Расстройства иммунитета: анафилактические реакции, которые могут потенциально угрожать жизни,и гиперчувствительные реакции- Расстройства органов дыхания, груди, а также средостения:ларингоспазм или бронхоспазм |
| Важные потенциальные риски | - Длительное лечение |
| Недостающая информация | Нет данных |

**17.5. Эффективность мер по минимизации риска (если применимо).**

**Нет данных.**

1. **Оценка пользы**

**18.1. Важная базисная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике**

На основании литературы и собственных наблюдений следует констатировать, что бензидамина гидрохлорид в виде полоскания рта и горла, спрея или таблеток, имеет существенную пользу при лечении различных воспалительных состояний, лучевой терапии индуцированного мукозита при противоопухолевом индуцированном стоматите, при ангине, при новообразованиях с некрозом, после хирургической операции рта и глотки, после интубации и эндоскопической операции в гортани.

До сих пор проводится множество клинических исследований, в которых оценивается терапевтическая эффективность и переносимость бензидамина гидрохлорида. Это особенно относится к эффективности бензидамина в лечении орофарингеальных инфекций различной этиологии.

Восемнадцать пациентов с незначительным рецидивирующим афтозным стоматитом получали спиртовой раствор бензидамина гидрохлорида, водный хлоргексидин или плацебо без бензидамина для полоскания рта в случайном порядке. Каждый пациент принимал каждый препарат в течение 3-х месяцев. Язвенные дневники велись в одно и то же время каждую неделю в течение 9 месяцев испытания. Были сделаны записи о количестве, размере, местах и тяжести боли любых присутствующих язв. Статистический анализ результатов не выявил существенных различий между любыми испытуемыми методами лечения. Жжение слизистой оболочки полости рта было единственным постоянным побочным эффектом, отмеченным девятью пациентами, принимавшими бензидамин, девятью пациентами, принимавшими плацебо, и тремя пациентами, принимавшими хлоргексидин. Восемь пациентов заявили о личном предпочтении бензидамина из-за преходящего местного анестетического эффекта бензидамина, который облегчал боль.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 12

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

В обзорном исследовании обобщены данные 40 опубликованных и неопубликованных отчетов о двойных слепых контролируемых клинических исследованиях, в которых оценивалась терапевтическая эффективность и переносимость бензидамина гидрохлорида при его местном применении. Сводные результаты этих исследований показывают, что бензидамина гидрохлорид оказывает значительное обезболивающее и противовоспалительное действие. С другой стороны, бензидамина гидрохлорид хорошо переносился пациентами, при его приеме возникновение побочных эффектов было чрезвычайно редким.

В последние несколько лет главными сферами назначения средства, в которых была оценена эффективность бензидамина гидрохлорида, стали профилактика и лечение орального мукозита, вызванного лучевой терапией и химиотерапией.

В ходе традиционной лучевой терапии (кумулятивные дозы 5000 кгр) Бензидамин (n=69) достиг значительного (Р<0,006) снижения интенсивности эритемы и язвы примерно на 30% по сравнению с группой плацебо (n=76). В группе, которая принимала бензидамина гидрохлорид, у 33% пациентов не было зарегистрировано язв вообще, но в группе, принимавшей плацебо, процент пациентов без язв составил 18% (Р<0,05). В отношении переносимости и безопасности результаты этого многоцелевого исследования показали, что бензидамина гидрохлорид очень хорошо переносится пациентами, и только 6% из испытуемых имели побочные реакции, что является статистически незначительной разницей по сравнению с контролем плацебо (5%).

Аналогичные результаты по эффективности и безопасности бензидамина гидрохлорида при лечении радиомукозита были достигнуты и во многих других исследованиях, в которых также была подтверждена его терапевтическая эффективность и переносимость. Эти результаты также подтверждают результаты, полученные в первых клинических исследованиях, проведенных по этому критерию в начале 90-х годов.

В открытом клиническом исследовании, проведенном в Англии, была изучена субъективная эффективность 38 лекарств (из 54, которые были на рынке в тот момент) в лечении афтозного стоматита у пациентов, находящихся в клинике. Лучшие результаты и лучшая эффективность при снятии боли были достигнуты при применении бензидамина гидрохлорида и хлоргексидина глюконата, которые показали одинаковую эффективность.

В рандомизированном, двойном слепом и плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивали эффективность бензидамина (0,3% раствора) при профилактике патологии глотки и гортани при интубации трахеи. Исследование проведено у 40 взрослых пациентов, которым проводились отоларингологические операции с последующей интубацией трахеи. Результаты данного исследования показали, что бензидамин при локальном применении в виде 0,3% раствора эффективен при профилактике глоточно-гортанной патологии, не вызывая системных побочных реакций. Также, многие другие исследования доказали преимущества использования бензидамина гидрохлорида в отоларингологии.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 13

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

В исследовании изучены эффективность и переносимость бензидамина гидрохлорида (1,5% оромукозного спрея) при лечении вторичных воспалений после экстракции третьих моляров. Оромукозный спрей применялся 6 раз в день, в течение 5 дней, и клиническая оценка проводилась до начала исследования, на второй и пятый день с момента экстракции. Бензидамина гидрохлорид оказывал значительно лучшее обезболивающее и антисептическое действие по сравнению с группой плацебо, не вызывая серьезных побочных реакций. Также проводится много других исследований по данным критериям.

**18.2. Новая выявленная информация по эффективности в ходе клинических исследований и применения в медицинской практике**

**18.3. Характеристика пользы**

См. раздел 18.1

Существенных изменений в профиле польза-риск лекарственного средства ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл; оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг за отчетный период не выявлено.

1. **Интегрированный анализ соотношения польза-риск по одобренным показаниям**
2. **1. Контекст соотношения польза-риск - медицинская потребность и важные альтернативы**

Бензидамина гидрохлорид относится к группе индольных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). НПВП ингибируют циклооксигеназу, которая является ферментом, участвующим в синтезе простагландинов. Бензидамина гидрохлорид оказывает местное противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, обезболивающее и антимикробное действие. Это противомикробное средство обладает противогрибковым и антибактериальным действием в отношении широкого спектра бактерий даже в концентрациях ниже 0.15%. Бензидамина гидрохлорид как НПВП также блокирует биосинтез простагландинов и тромбоксана и стабилизирует мембраны клетки. Его ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов и ингибирование агрегации, индуцированной коллагеном, более избирательно по сравнению с другими НПВП. Бензидамина гидрохлорид характеризуется высоким неспецифическим мембранозным сродством. При местном применении бензидамина гидрохлорида в полости рта достигаются самые высокие концентрации в тканях с воспалительным процессом, что приводит к купированию симптомов воспаления, умеренности боли и исчезновению отека. Всасывание через слизистые оболочки полости рта и глотки определяется наличием в сыворотке крови человека измеримого количества бензидамина, которого, однако, недостаточно для того, чтобы вызвать системное фармакологическое действие. Препарат, в основном, выводится с мочой, главным образом в форме неактивных метаболитов или продуктов спряжения. Главные преимущества бензидамина гидрохлорида - низкая токсичность и хорошая переносимость.

**19.2. Оценка процедуры анализа соотношения польза-риск**

**ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ**

**Серия здравоохранения МИКРОМЕДЕКС(Р)**

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ / ОЦЕНКА С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ЛЕЧЕНИЯ ХЛОРГЕКСИДИНОМ

1. Бензидамин

1) Стоматит

a) Хлоргексидин 0,2% водный ополаскиватель для рта был одинаково эффективен, как и Бензидамин 0,15% ополаскиватель для рта при контроле незначительного рецидивирующего афтозного стоматита, однако ни одно средство не превзошло плацебо в лечении язвы полости рта. Восемь из 18 пациентов предпочли Бензидамин из-за временного местного анестетического эффекта, который обеспечил снятие боли (Маттеус и др. 1987).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 14

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**МАРТИНДЕЙЛ: УНИВЕРСАЛЬНОЕ СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ Побочные эффекты**

После наружного нанесения на кожу могут возникать местные реакции, такие как эритема или сыпь, сообщалось также о фоточувствительности. При применении в качестве средств для полости рта и горла сообщалось об онемении или ощущениях жжения слизистой оболочки полости рта; реакции гиперчувствительности, включая крапивницу, светочувствительности, и редко может возникать также бронхоспазм.

**Воздействие на почки**

У 57-летней женщины, которая использовала 400 г местного крема, содержащего бензидамина гидрохлорид 3% в течение 4 месяцев, было обнаружено, что повышенная концентрация креатинина и мочевины в плазме крови соответствует значительному снижению скорости клубочковой фильтрации.1

O'Callaghan CA, et al. Renal disease and use of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1994; 308: 110–11. PubMed (O'Каллагхан КA и др. Почечная болезнь и применение местных нестероидных противовоспалительных препаратов. *BMJ* 1994; 308: 110–11. PubMed

**Передозировка**

У 6-летней девочки были галлюцинации 1 после приема 500 мг бензидамина перорально; он предназначался как вагинальный душ для лечения зуда вульвы; выздоровление было спонтанным.

1. Gómez-López L, et al. Acute overdose due to Benzydamine. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 471–3. PubMed (Гомез-Лопез Л и др. Острая передозировка Бензидамином. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18: 471–3. PubMed)

**Использование и применение**

Бензидамина гидрохлорид является НПВП. Он используется наружно на коже в концентрации от 3 до 5% при болезненных состояниях костно-мышечной системы и мягких тканей. Бензидамина гидрохлорид также используется в качестве ополаскивателя для рта или спрея при концентрации 0.15% для лечения воспалительных заболеваний рта и горла. Он принимался перорально или ректально для облегчения болезненных и воспалительных состояний, а также применялся наружно для лечения раздражений во влагалище. Салицилат бензидамина (бензасал) применялся наружно на коже в виде крема или спрея 6%.

**Заболевания полости рта**

Результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у пациентов, проходящих лучевую терапию при раке ротоглотки, показали, что Бензидамин в качестве ополаскивателя полости рта эффективен для уменьшения площади и тяжести мукозита.1 Бензидамин также использовался местно для лечения гнойников рта, хотя исследование 2 показало, что он не более эффективен, чем плацебо.

1. Epstein JB, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92: 875–85. PubMed (Эпштейн ЖБ и др. Бензидамина HCl для профилактики радиационно-индуцированного мукозита полости рта: результаты многоцелевого, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого клинического исследования. *Рак* 2001; 92: 875–85. PubMed)
2. Matthews RW, et al. Clinical evaluation of Benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral* *Pathol* 1987; 63: 189–91. PubMed (Маттеус РВ и др. Клиническая оценка бензидамина, хлоргексидина и плацебо для полоскания рта при лечении рецидивирующего афтозного стоматита. *Oral Surg Oral Med Oral* *Pathol* 1987; 63: 189–91. PubMed)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 15

РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Македония, ***ПЕРИОДИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ О БЕЗОПАСНОСТИ***

1000 Скопье, Республика Македония

**20. Заключения и действия**

Бензидамин оказывает противовоспалительное и обезболивающее действие, стабилизируя клеточную мембрану и ингибируя синтез простагландина.

Бензидамин является нестероидным противовоспалительным средством с болеутоляющими и анти-экссудативными свойствами. При местном применении Бензидамин действует как антисептик и местный анестетик. При болезненных воспалительных состояниях Бензидамин оказывает обезболивающее действие.

При местном применении бензидамин проникает через эпителиальный слой, и в воспаленной ткани достигаются определенные концентрации.

Оромукозный спрей, раствор и оромукозный раствор применяются для симптоматического лечения болезненных воспалительных состояний и раздражений ротоглотки (гингивит, стоматит, фарингит) и в качестве дополнения к консервативному стоматологическому лечению и после удаления зуба.

Таблетки назначаются взрослым и детям старше 6 лет для симптоматического местного лечения боли и раздражения полости рта и горла.

Наиболее распространенными побочными эффектами являются онемение и ощущение жжения во рту.

Относительно оценки безопасности лекарственного средства за прошедший период времени можно сделать вывод, что **соотношение риск / польза лекарственных средств ORALSEPT (ОРАЛСЕПТ®) (Бензидамин) оромукозный спрей, раствор 1,5 мг\1 мл; оромукозный раствор 1,5 мг\1 г и таблетки 3 мг производства** **РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Р. Македония, является приемлемым (больше пользы, чем риска).**

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 16