

Резюме Плану Управління Ризиками для ЛЗ Раптен 75

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Показання до застосування 1. Лікування захворювань суглобів кінцівок та хребта.

(Лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму).

Захворювання суглобів:

1. Запальні захворювання суглобів (викликають бактерії, віруси, грибки, найпростіші, глисти).
2. Дегенеративно-дистрофічні (дегенерація - це руйнування, а дистрофія - порушення нормального обміну речовин) ураження суглобів: деформуючий остеоартроз, хвороба Бехтерева, остеохондропатії (вроджена - хвороба Пертеса).
3. Метаболічні (через порушення обміну речовин) ураження суглобів: подагра, псевдоподагра.
4. Вторічні артропатії: при захворюванні крові, при захворюваннях сполучної тканини, при ендокринних захворюваннях (діабет), при захворюваннях шкіри (псоріаз), при захворюваннях печінки, порушення обміну вітаміну С (скорбут)
5. Травматичні і посттравматичні артрити.

Найбільш поширеним є ревматоїдний артрит (РА) і остеоартроз (ОА).

Згідно сучасним визначенням, остеоартроз (остеоартрит) є хронічним прогресуючим захворюванням суглобів, що характеризується руйнуванням хряща та структурними змінами кістки.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, суглобний біль зустрічається у 30% населення, а в Україні число хворих запальними і дегенеративними захворюваннями і ураженнями суглобів перевищує 3 млн.

Незалежно від причини і механізмів розвитку, запалення і біль різко знижують працездатність і часто протягом 3-5 років призводять до інвалідності.

Показання до застосування 2. Лікування гострих нападів подагри.

Подагра - порушення обміну сечової кислоти і її похідних. Характерні: підвищення вмісту сечової кислоти в крові, відкладення уратів (солей) в суглобах і навколосуглобових тканинах. Основні причини підвищеного утворення сечової кислоти: синтезу сечової кислоти (спадковий), підвищений розпад клітин (алкоголізм, захворювання крові, розпад клітин крові (гемоліз), протипухлинна терапія), при уповільненні виведення сечової кислоти (хронічна ниркова недостатність, свинцеве ураження нирок, голодування). Неприятливі фактори порушення обміну: ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертонія, атеросклероз. Головними органами-мішенями є суглоби і нирки. Захворюваність на подагру становить від 0,1 до 2% (в старших вікових групах досягає 4-6%).

Співвідношення чоловіків і жінок складає 9: 1 (навіть 20: 1).

Клініка подагричної атаки: раптовий початок, зазвичай вночі, високої інтенсивності болі, швидке наростання місцевих симптомів запалення, почервоніння шкіри над ураженим суглобом (з подальшим лушенням), повне зворотний розвиток атаки через 3-7-10 днів.

Ускладнення подагри:

Ураження нирок (камені, запалення нирок, закупорка сечових шляхів, гостра ниркова недостатність).

Поразка серця (запалення серцевих тканин, приєднання ішемічної хвороби серця).

Показання до застосування 3. Лікування гострих нападів болі при захворюваннях нирок та печінки.

(Лікування ниркової та біліарної колік).

В 5 найбільших країнах Європи близько 49 млн осіб страждають від болю в животі і 11,2 млн - від болю високої інтенсивності. Це приблизно 19% всього населення.

Широко використовується термін «колька», є наслідком патологічного процесу з боку органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), або з боку сечовидільної системи

Біліарна (печінкова) колька виникає при непрохідності загальної жовчної або протоки міхура - найчастіше камінцями, викликаючи біль, що носить гострий характер - «ріжучий», або викликає відчуття «переповнення», «напруги» з локалізацією в районі шлунка або справа в животі, починається гостро і триває від 15 хв. до 5 год і більше. Приблизно в 50% випадків болю повторюються і супроводжуються ускладненнями з частотою 1-3% в рік

Ниркова колька. Високоінтенсивні болі в животі, поперековій ділянці, в паховій області супроводжуються частим сечовипусканням, гематурією (кров у сечі).

Нерідко супроводжуються другими проявами: нудотою, блювотою. Висока частота уролітіазу (каменів), при яких характерні повторні болі - ниркові коліки, що вимагає невідкладного втручання для їх купірування.

Показання до застосування 4. Лікування болю та набряку після травм і операцій.

Основні причини виникнення травм - це ДТП (40%), падіння з висоти (30%), поранення (10%). Кожна травма чревата ускладненнями аж до летального результату, наприклад, в разі сепсису. Особливо важливий больовий синдром, з яким пов'язані наслідки всіх видів травм. Щоб уникнути серйозних наслідків після травмування, дуже важливо правильно провести період реабілітації. Неефективність знеболювальної терапії в післяопераційному періоді залишається актуальною проблемою в медицині. При широкому виборі медикаментозного і немедикаментозного знеболювання, 33-75% пацієнтів скаржаться на середню і сильну біль.

"Хірургічний" стрес і післяопераційний біль підсилюють навантаження на всі важливі системи організму. Напруга цих систем, перш за все кровообігу і дихання, проявляється підвищенням тиску, тахікардією, порушенням ритму серця.

Клінічними проявами "дискомfortу", обумовленого болем в післяопераційному періоді, відносяться: зниження рухової активності, нездатність пацієнта відкашлювати мокротиння і глибоко дихати, "вимушене" положення.

Неефективне знеболювання в найближчу добу післяопераційного періоду, можливо, є причиною формування хронічного болю, який може зберігатися тривалий час.

Показання до застосування 5. Лікування тяжких нападів мігрені.

Мігрень - поширене захворювання, що характеризується головними болями, які призводять до втрати працездатності, а також серйозних соціальних і економічних наслідків. Повідомляли про те, що в європейських країнах щорічна поширеність мігрені досягає 15%, в США - 13%. Для терапії даного захворювання найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

Міжнародне товариство головного болю (IHS) виділяє два підтипу мігрені.

Мігрень без аури - найпоширеніший підтип, який характеризується нападами тривалістю 4-72 години, помірної / важкої інтенсивності болю, зазвичай односторонньої, пульсуючої, посилюється при фізичній активності і супроводжується нудотою і світло-та звукобоязню.

Для мігрені з аурою властиві оборотні місцеві неврологічні симптоми, які розвиваються протягом 5-20 хвилин і тривають до 60 хвилин, головний біль як при мігрені без аури. У деяких випадках мігренозні ознаки можуть недостатньо проявлятися або бути відсутніми.

Серйозні наслідки мігрені, пов'язані з болем, непрацездатністю, загальним станом здоров'я, є причиною тягаря для пацієнта, служб охорони здоров'я. У США щорічні економічні витрати складають 14 млрд доларів.

Показання до застосування 6. Лікування післяопераційного болю.

Неефективність знеболювання в післяопераційному періоді залишається однією з найбільш актуальних проблем в медицині. При широкому виборі медикаментозного і немедикаментозного знеболювання, 33-75% пацієнтів скаржаться на біль.

"Хірургічний" стрес і післяопераційний біль підсилюють навантаження на всі життєво важливі системи організму. Напруга систем, перш за все кровообігу і дихання, проявляється підвищенням тиску, тахікардією, порушенням ритму серця. До клінічних проявів "дискомfortу", обумовленого болем в ранньому післяопераційному періоді, відносяться: зниження рухової активності, нездатність пацієнта відкашлювати мокротиння і глибоко дихати, "вимушене" положення, депресивний стан.

Відомо, що після операцій на грудній клітці, животі, у пацієнтів з неадекватним знеболюванням в найближчому післяопераційному періоді, відзначаються порушення функції зовнішнього дихання (газообміну в легенях). Spence A.A., Smith G. виявили відмінності вентиляційно-перфузійних відносин і альвеолярно-артеріального градієнта по O₂ (здатність проводити ефективний газообмін у легенях) у хворих при ефективному і неефективному знеболюванні. Зниження до 60% від вихідної величини збільшує кількість ускладнень в системі дихання. Неефективне знеболювання є однією з причин формування згодом хронічного болю.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

1. Дослідження - оцінка ефективності та безпеки диклофенак-терапії при остеоартриті (ОА).
ВИСНОВКИ. Диклофенак ефективний як при знеболюванні (стандартні середні відмінності (SMD) = 0,40, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,19-0,62, $P = 0,0003$), так і поліпшенні функції (SMD = 0,23; 95% ДІ від 0,03 до 0,43; $P = 0,03$) в порівнянні з контрольною групою. Що стосується безпеки, то диклофенак продемонстрував більш низьку частоту побічних ефектів, таких як сухість шкіри, висип, дерматит. Серйозних ефектів не відзначалося.
Deng ZH, Zeng C, Yang Y, Li YS, Wei J, Yang T, Li H, Lei GH. Актуальная диклофенак-терапия при артрите: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Clin Rheumatol. 2016 май, 35 (5): 1253-61.
2. Результати огляду X. Basurto Ona, L. Robles Perea (2008) підтвердили найбільшу ефективність НПЗП в порівнянні з іншими анальгетиками при лікуванні дорослих осіб з неускладненою нирковою і печінковою колькою (враховували час досягнення анальгезирующего ефекту, наявність ускладнень, побічних ефектів). Доречність застосування спазмолітиків і НПЗП у пацієнтів з печінковим болем підтверджена і G.K. Makharia (2011).
Болевой синдром при патологии билиарной системы: механизмы формирования, анализ клинических проявлений, медикаментозное купирование. Щербак И. Б. «Украинский медицинский журнал» №4 (84) VII - VIII 2011 г.
3. Оцінка ефективності знеболювання та побічні ефекти однієї дози диклофенаку для помірного та важкого післяопераційного болю
МЕТОДИ: пошук в базах - Кокранівський центральний реєстр контрольованих випробувань (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE, базу даних про біль в Оксфорді, два клінічних реєстраційних журналу і довідкові списки статей.
ВИСНОВКИ: Диклофенак забезпечує хороше полегшення болю при дозах 25 мг, 50 мг і 100 мг. [Cochrane Database Syst Rev. 2009]
Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Одиночная доза диклофенака для острой послеоперационной боли у взрослых. Cochrane Database Syst Rev. 2015 7 июля (7): CD004768.
4. Огляд контрольованих плацебо випробувань, в яких диклофенак застосовували для лікування гострих епізодів мігренозних головних болей (ГБ) у дорослих.
Відсутність болю протягом 24 годин після прийому дози. Diener (2006) повідомляв про такий результат у всіх включених пацієнтів, серед яких близько 11% на початку спостереження страждали легкою болем. Всі учасники дослідження Lipton (2010) спочатку відзначали помірну / важкий біль. Кількість пацієнтів в цьому порівнянні склало 1578 чоловік. Ні в одному з включених досліджень не повідомляли про серйозні побічні ефекти.
Derry et al. «Diclofenac with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults (Cochrane database of systematic reviews 2012; 15 (2) CD008783).

5. Результати використання диклофенаку для купірування гострого подагричного артриту.

З цією метою призначався диклофенак в дозі 50 мг 2 рази на добу протягом 7 днів пацієнтам з гострим приступом подагри. Було обстежено 30 хворих (чоловіків). Середній вік пацієнтів склав $48 \pm 7,8$ років.

Значне зменшення больового синдрому вже після першої доби лікування. До кінця тижня прийому диклофенаку у 80% (24 людини) пацієнтів больовий синдром став слабкої інтенсивності, у 16% (5 осіб) - відсутність болю, лише у 3% (1 людина) - біль була помірною.

У процесі спостереження побічних ефектів препарату не було виявлено, що свідчить про його добру переносимість.

Подагра - острый подагрический артрит и возможности его лечения.

«РМЖ» №23 от 02.12.2003. Шостак Н.А. Логінова Т.К. Хоменко В.В.

Рябкова А.А

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Показання для застосування:

- *Лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального больового синдрому, несуглобового ревматизму*

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу диклофенака на такі групи як діти, вагітні та годуючі жінки, пацієнти з захворюваннями нирок та печінки, серцево-судинними та cerebro-судинними захворюваннями.

Всі обмеження та ризики для кожної з цих груп враховано в інструкції для медичного застосування.

- *Лікування гострих нападів подагри*

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу диклофенака на такі групи як діти, вагітні та годуючі жінки, пацієнти з захворюваннями нирок та печінки, серцево-судинними та cerebro-судинними захворюваннями.

Всі обмеження та ризики для кожної з цих груп враховано в інструкції для медичного застосування.

- *Лікування ниркової та біліарної колік*

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу диклофенака на такі групи як діти, вагітні та годуючі жінки, пацієнти з захворюваннями нирок та печінки, серцево-судинними та cerebro-судинними захворюваннями.

Всі обмеження та ризики для кожної з цих груп враховано в інструкції для медичного застосування.

- *Лікування болю та набряку після травм і операцій*

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу диклофенака на такі групи як діти, вагітні та годуючі жінки, пацієнти з захворюваннями нирок та печінки, серцево-судинними та cerebro-судинними захворюваннями.

Всі обмеження та ризики для кожної з цих груп враховано в інструкції для медичного застосування.

- *Лікування тяжких нападів мігрені*

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу диклофенака на такі групи як діти, вагітні та годуючі жінки, пацієнти з захворюваннями нирок та печінки, серцево-судинними та церебро-судинними захворюваннями. Всі обмеження та ризики для кожної з цих груп враховано в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість до діючих речовин препарату та інших протизапальних засобів (Відома гіперчутливість до діючої речовини, метабісульфіту, до будь-яких інших компонентів препарату, до інших нестероїдних протизапальних засобів)	Гіперчутливість - це реакція на повторне попадання препарату в організм, при умові що при першому контакті з ним відбулася імунна відповідь (виработка антитіл) Можлива поява алергічних реакцій, включаючи гіпотензію та шок, набряків. Можливий розвиток алергічних реакцій на інші нестероїдні протизапальні засоби, наприклад ацетилсаліцилову кислоту, як місцевих так і всього організму, теж як прояв гіперчутливості. Частота не відома.	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. Уважно вивчати алергологічну історію пацієнтів., уникати застосування препарату з другими НПЗЗ
Застосування у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту	При застосуванні всіх нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) шлунково-кишкова кровотеча, виразки або перфорації це найбільш поширені можливі наслідки. Тому протипоказано приймати препарат пацієнтам із захворюваннями травної системи. Прояви - нудота, блювання, діарея, диспепсія, абдомінальний біль, метеоризм, , кровотечі, блювання з домішками крові, геморагічна діарея, виразка шлунка або кишечника (з кровотечею або без неї), запальні захворювання	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. При призначенні препарату Раптен 75 пацієнтам із симптомами, що свідчать про порушення з боку травного тракту, обов'язковим є медичний нагляд і особлива обережність. Необхідно встановлювати ретельний медичний

	кишковника, деякі з яких можуть бути вкрай небезпечними.	нагляд та відповідні застережні заходи у зв'язку з тим, що їх стан може загострюватися.
Застосування у пацієнтів з тяжкою формою печінкової недостатності	При застосуванні препарата можливе збільшення рівня печінкових ферментів, що мають відношення до очисної функції печінки. Це може спричинити розвиток ще більш тяжких наслідків для роботи печінки, аж до повної її відмови та порушення структури, при якому печінка не зможе виконувати свої функції.	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, коли Раптен 75 призначається пацієнтам з ураженою функцією печінки, оскільки їх стан може загостритися.
Застосування у пацієнтів з помірною та важкою формою ниркової недостатності	При застосуванні препарата можлива затримка рідини у тканинах, з набраком та підвищенням артеріального тиску, що призводить до порушень водного обміну, та приводить до ще більшого навантаження на нирки та до гострої ниркової недостатності, що може бути фатальним.	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. Не застосовувати пацієнтам із станами, які призводять до затримки рідини. Обережність також показана пацієнтам, які застосовують мочегонні засоби.
Застосування у пацієнтів з захворюваннями серця та судин (Застосування у пацієнтів з важкою серцево-судинною, цереброваскулярною патологією)	НПЗЗ можуть збільшити ризик виникнення серйозних серцево-судинних тромботичних (зв'язаних з підвищеним ризиком появи тромбів) явищ, інфаркту міокарда та інсульту, Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику для серця та судів можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки серцево-судинні ризики диклофенаку можуть зростати із збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. З обережністю застосовувати у пацієнтів старше 65 років.	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. Потребує обережності та лікарського нагляду застосування диклофенаку пацієнтам із хворобами серця та порушенням мозкового та загального кровообігу
Застосування у пацієнтів зі схильністю до кровотеч	Препарат, як і інші нестероїдні протизапальні засоби, може пригнічувати здатність тромбоцитів (кліток крові, що відповідають за згортання крові) формувати згустки, зліплюватись, що приводить до	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. При тривалому застосуванні препарату, як і інших НПЗЗ,

	подовження термінів кровотечі та може мати фатальні наслідки. Протипоказано приймати препарат пацієнтам з високим ризиком розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушеннями процесів кровотворення в кістковому мозку.	рекомендується моніторинг аналізу крові. Слід ретельно наглядати за хворими з порушеннями системи згортання крові.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	За умови одночасного застосування диклофенак може значно змінити чи порушити ефекти різних лікарських засобів та хімічних сполук. - може підвищити концентрації літію у плазмі крові. - може підвищити концентрації дигоксину у плазмі крові. - супутнє застосування диклофенаку з мочегонними або знижуючими тиск засобами можуть призвести до зниження їх впливу. - супутнє лікування з препаратами калію може бути пов'язане зі збільшенням рівнів калію у сироватці крові, що вимагає перебування хворих під постійним контролем - супутнє введення диклофенаку та інших системних НПЗЗ або кортикостероїдів може підвищити частоту побічних реакцій з боку травного тракту - існують окремі дані про збільшення ризику кровотечі у пацієнтів, які отримують диклофенак та засоби для зменшення згортання крові одночасно. - відомі окремі випадки що потребують зміни дозування антидіабетичних засобів під час лікування диклофенаком (призводить до неконтрольованого зменшення чи збільшення рівня цукру крові) - препарати рифампіцин, карбамазепин, фентоїн, звіробій тощо, теоретично	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ.

	здатні зменшувати концентрації диклофенаку у плазмі. - при введенні НПЗЗ менш ніж за 24 години до або після лікування метотрексатом можуть зростати концентрації метотрексату в крові і збільшуватися токсичність цієї речовини. - Диклофенак, як і інші НПЗЗ, може збільшувати нефротоксичність циклоспорину через вплив на нирки. Такий же ризик виникає при лікуванні такролімусом. - існують дані щодо судом, які можуть бути результатом супутнього застосування хінолонів (антибіотитки) та НПЗЗ.	
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Можливість розвитку важких шкірних реакцій	При застосуванні препарату можливі серйозні реакції з боку шкіри та підшкірних тканин, деякі з них летальні: висипи, кропив'янка, пухирі, екзема, втрата волосся, реакція фоточутливості, свербіж, тяжкі запальні прояви та реакції шкіри усього організму. Такі реакції можуть бути проявом як первинної алергії так і проявом гіперчутливості. Найвищий ризик виникнення даних реакцій у пацієнтів існує на початку курсу лікування, у більшості випадків поява цих реакцій відбувається у межах першого місяця лікування. При появі подібних реакцій прийом препарату треба припинити.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-------	-----------

Вагітність або годування груддю	Достовірних наукових досліджень впливу диклофенаку на перебіг вагітності, малюка при грудному вигодовуванні та здатність завагітнити не проводилось. Тому: - Раптен 75 не слід застосовувати під час перших двох триместрів вагітності внаслідок ризику для плода, застосування під час III триместру вагітності протипоказане. - Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, диклофенак проникає у материнське молоко. Таким чином, щоб уникнути небажаного впливу на немовля, Раптен 75 не слід застосовувати у період годування груддю. - Препарат не рекомендується жінкам, які планують завагітнити.
Діти	Унаслідок значного можливого впливу (достовірних даних немає) препарат Раптен 75 у даній лікарській формі розчину для ін'єкцій не слід застосовувати дітям.

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

Для лікарського засобу Раптен 75 є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Заявником не плануються додаткові заходи з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

Достатньо рутинних заходів з мінімізації ризиків, які подрбно відображені в інструкції для медичного застосування.

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

Оскільки немає запланованих заходів у референтного препарата, застосовується рутинний фармаконагляд

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

Оскільки дана версія плану управління ризиками є першою версією, розділ не застосовується.