

Резюме Плану Управління Ризиками для ЛЗ Раптен Ретард

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Біль залишається однією з найбільш частих причин звернення хворих за медичною допомогою у всьому світі. Так, більше 2/3 надходжень до відділення невідкладної медичної допомоги асоціюється з больовим синдромом. У Сполучених Штатах Америки в 2010 році більше 129 млн пацієнтів надійшли до відділень невідкладної допомоги з гострим больовим синдромом, включаючи абдомінальний біль, біль в грудях, м'язово-скелетні біль, головний біль і біль у вусі. Щодня від болю страждають 3,5 млн чоловік, причому лише у 20% хворих суб'єктивно біль оцінюється як легка, у 50% - як помірна, у 30% - як нестерпна. Больовий синдром залишається основним в клініці більшості ревматологічних захворювань, часто приводячи до розвитку феномена хронічного болю. Продемонстровано, що від вираженого больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді страждають від 33 до 75% пацієнтів. При цьому в половині випадків вираженість болю є середньою і високою, 15-20% пацієнтів відзначають, що інтенсивність болю перевищила очікувану ними. У 50% хворих при перекладі з реанімаційного відділення в загальні палати зазначається біль з інтенсивністю 5-10 балів по візуально-аналоговою шкалою (ВАШ).

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. За частотою ці захворювання поступаються лише захворюванням серцево-судинної системи і органів травлення.

Актуальність своєчасної діагностики і терапії полягає в тому, що, незалежно від причини і патогенетичних механізмів розвитку, запалення і біль різко знижують працездатність і досить часто протягом 3-5 років призводять до інвалідності.

Частими причинами болю є запалення суглобів і навколосуглобових тканин при таких захворюваннях, як:

- остеоартроз;
- ревматоїдний артрит
- ревматичний артрит
- інфекційні артрити
- артрити при системних захворюваннях сполучної тканини;
- подагричний артрит
- травматичні артрити.

Незадовільна ефективність знеболювальної терапії в післяопераційному періоді залишається однією з найбільш актуальних проблем в медицині. Незважаючи на широкий вибір медикаментозного і немедикаментозного знеболювання, 33-75% пацієнтів скаржаться на середню і сильну біль (Ferrante F.M., VadeBoncouer T.R. 1998).

Подагра - порушення пуринового обміну. Характерні: підвищення вмісту сечової кислоти в крові (гіперурикемія) і відкладення уратів в суглобах і / або навколосуглобових тканинах. Гіперурикемія - основний фактор, що призводять до утворення кристалів в організмі (нормальні показники сечової кислоти в крові 420 мкмоль / л - для чоловіків, 360 мкмоль / л - для жінок). Основні причини підвищеного утворення сечової кислоти (кінцевого продукту розпаду пуринів): дефект ферментної системи синтезу сечової кислоти (спадковий), підвищений розпад клітин (алкоголізм, захворювання крові, хронічний гемоліз, протіоопухолева терапія), при уповільненні виведення сечової кислоти (хронічна

ниркова недостатність, свинцева нефропатія, голодування). Несприятливі чинники порушення пуринового обміну: ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертонія, гіперліпідемія, 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).

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Wadsworth LT, Kent JD, Holt RJ. Эффективность и безопасность диклофенака натрия для остеоартрита коленного сустава. Curr Med Res Мнение. 2016; 32 (2): 241-50.

Мета цього дослідження полягала в тому, щоб дослідити ефективність і безпеку диклофенаку натрію в порівнянні з контрольним розчином для лікування болю, пов'язаного з ОА коліна. РЕЗУЛЬТАТИ: З 260 пацієнтів, рандомізованих, 259 отримали ≥ 1 дозу досліджуваного препарату. Значно більше зниження середньої оцінки найменших квадратів (стандартна помилка) Показники болю WOMAC спостерігалися для лікування диклофенаком (-4,4 [0,4]) в порівнянні з пацієнтами, які отримували лікування (-3,4 [0,4]), під час заключного візиту ($p = 0,040$). Група, оброблена порівняльним засобом, відчувала трохи більше НЯ, ніж активна група лікування (38,8% проти 31,5%). Про серйозні побічні явища не повідомлялося. ВИСНОВКИ: Введення диклофенаку натрію призвело до значного поліпшення зниження болю у пацієнтів з ОА колінного суглоба і, як правило, добре переносилося.

Денг Ж., Ценг С, Ян Ю, Лі Ю. С., Вей Д, Ян Т, Лі Х, Лей Г. Х. Тематична терапія диклофенаком при остеоартриті: метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. Клін Реуматол. 2016 травень; 35 (5): 1253-61.

Метою даного дослідження було оцінити ефективність та безпечність місцевої терапії диклофенаком при остеоартриті (ОА). Проведено метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень. У вересні 2014 року було проведено комплексний пошук літератури, що охоплює бази даних Medline, Кокранівський центральний реєстр контрольованих досліджень та EMBASE, для ідентифікації рандомізованих контрольованих досліджень, в яких була проведена актуальна терапія диклофенаком для ОА. У цьому мета-аналізі було включено 9 документів. Місцевий диклофенак, як виявляється, ефективний як для зменшення болю (стандартні середні відмінності (SMD) = 0,40; 95% довірчий інтервал (KI) від 0,19 до 0,62; $P = 0,0003$) і поліпшення функції (SMD = 0,23; 95% ДІ 0,03-0,43; $P = 0,03$) у порівнянні з контрольною групою. Аналіз чутливості та аналіз підгрупи показали, що результат зменшення інтенсивності болю був стійким та надійним, а результат поліпшення фізичної функції був стабільним та надійним. Що стосується безпеки, місцевий диклофенак продемонстрував наявність місцевих побічних ефектів, таких як сухість шкіри, висип, дерматит. Диклофенак ефективний для полегшення болю при лікуванні ОА. Це також може мати потенційний ефект при поліпшенні функції. Хоча деякі побічні ефекти спостерігались при застосуванні місцевого диклофенаку, жоден з них не був серйозним.

Подагра - острый подагрический артрит и возможности его лечения. Шостак Н.А. (ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва), Логинова Т.К. Хоменко В.В. Рябкова А.А «РМЖ» №23 от 02.12.2003

Результати використання диклофенаку для купірування гострого подагричного артрити. 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. У всіх пацієнтів був зареєстрований виражений больовий синдром і високі значення індексу функціональної недостатності. Видно значний регрес 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.

З огляду на представлені дані, видно, що задовільні показники індексу функціональної недостатності спостерігалися лише до кінця 7 дня лікування у 86% пацієнтів (26 осіб). У процесі спостереження за динамікою стану пацієнтів побічних ефектів препарату не було виявлено, що свідчить про його добру переносимість.

Отримані дані свідчать про високу ефективність і переносимість терапевтичних доз диклофенаку при лікуванні гострого нападу подагри. Препарат може бути рекомендований як засіб вибору для купірування гострого подагричного артрити.

Данилов А.Б. Место диклофенака в лечении острой боли // РМЖ. 2011. №10. С. 64

Результати досліджень

Застосування диклофенаку при післяопераційної болі

Диклофенак успішно застосовується для лікування післяопераційного болю в різних областях хірургії: після лапароскопічних операцій, кесаревого розтину, пластичних операцій, ортопедичних втручань, в щелепно-лицевій хірургії та стоматології, в урології. Результати наведених досліджень свідчать про те, що диклофенак дозволяє знизити інтенсивність післяопераційного болю і знизити потребу в наркотичних анальгетиків.

Особливий інтерес представляє використання поєднання анальгетического і вираженого протизапального ефекту диклофенаку. Так, М.С. Вуцуккурт порівняли вплив одноразової ін'єкції преднізолону в поєднанні з диклофенаком або без нього на вираженість болю, набряку і тризму після видалення третіх молярів. Дослідники рандомізовані 45 пацієнтів на 3 групи: в 1-й відразу після втручання вводили 25 мг преднізолону внутрішньом'язово, у 2-й - 25 мг преднізолону і 75 диклофенаку, в 3-й - плацебо (0,9% розчин хлориду натрію). У групі преднізолону і комбінації преднізолон-диклофенак інтенсивність болю і набряку через 6 годин після втручання знизилася в порівнянні з плацебо. При цьому в тій групі, в якій використовувався диклофенак, на 2-й і на 7-й день після операції обмеження рухів нижньої щелепи було виражено менше, ніж в групі плацебо і в групі одного преднізолону.

висновок

Диклофенак користується заслуженою популярністю в лікуванні гострого болю. До позитивних якостей препарату відносяться збалансований фармакодинамічний профіль, що включає поряд з анальгетичну активність протизапальну, можливість досягнення оптимальних фармакокінетичних характеристик завдяки наявності різних лікарських форм, висока безпека і доступна ціна. Крім того, великою перевагою даного препарату являється тривалий досвід його застосування - з 1974 р Були ізучені як терапевтичні, так і можливі побічні ефекти диклофенаку. Сьогодні можна з упевненістю сказати, що, на відміну від більш нових препаратів, він не таїть неприємних «сюрпризів». За 37 років клінічної практики, диклофенак був перевірений часом, і не тільки не застарів, а й став класикою.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки, діти

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів препарату, алергічні реакції в анамнезі	Повідомлялося про серйозні реакції з боку шкіри, деякі з них летальні, у тому числі ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, які спостерігалися дуже рідко під час застосування НПЗП. Найвищий ризик розвитку цих реакцій існує на початку терапії, а розвиток цих реакцій відмічається у більшості випадків у перший місяць лікування. Слід припинити застосування Раптену Ретард при перших проявах шкірного висипання, виразках слизової оболонки або будь-яки <i>Застосування при наявності астми</i> . У пацієнтів з астмою, сезонним алергічним ринітом, набряком назальної слизової оболонки (тобто назальними поліпами), хронічними обструктивними захворюваннями легенів або хронічними інфекціями респіраторного тракту (особливо при наявності зв'язку з симптомами, подібними до алергічного риніту), реакції на НПЗП, подібні до загострень астми (так звана аспіринова астма з непереносимістю анагетиків), набряк Квінке та кропив'янка зустрічаються частіше, ніж у інших пацієнтів. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендовані спеціальні застережні заходи (готовність до надання невідкладної допомоги). Це також стосується пацієнтів, які мають алергічні реакції на інші речовини, наприклад, висипання, свербіж або кропив'янка.	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ

Порушення з боку кишково-шлункового тракту	Шлунково-кишкова кровотеча (гематемезис, мелена), виразка або перфорація, що можуть бути летальними, відзначалися при застосуванні НПЗП, включаючи диклофенак, і можуть виникати у будь-який період часу впродовж лікування, з або без симптомів-передвісників або серйозних шлунково-кишкових явищ в анамнезі. У пацієнтів літнього віку такі ускладнення мають зазвичай серйозніші наслідки. У разі виникнення шлунково-кишкової кровотечі або виразки у пацієнтів, які отримують лікування диклофенаком, даний лікарський засіб слід відмінити. Як і при застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, ретельний медичний нагляд і особлива обережність потрібні при призначенні диклофенаку пацієнтам із симптомами, що вказують на порушення з боку ШКТ або з підозрюваною виразкою, кровотечею або перфорацією шлунка або кишечника в анамнезі. Ризик виникнення кровотечі, виразки або перфорації у ШКТ збільшується з підвищенням доз НПЗП, включаючи диклофенак, а також у пацієнтів із виразкою в анамнезі, зокрема, ускладненою кровотечею або перфорацією. У пацієнтів літнього віку спостерігається підвищена частота побічних реакцій на НПЗП, особливо шлунково-кишкова кровотеча та перфорація, що можуть бути летальними. Для зниження ризику виникнення шлунково-кишкової токсичності у пацієнтів з виразкою в анамнезі, особливо з кровотечею або перфорацією, та пацієнтам літнього віку лікування слід розпочинати з найнижчої ефективної дози та додержуватись її	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ
--	---	---

Тяжка печінкова та ниркова недостатність	<i>Вплив на печінку.</i> Ретельний медичний нагляд потрібен у випадку, якщо препарат Раптен Ретард призначати пацієнтам із порушенням функцій печінки, оскільки їх стан може загостритися. Як і при застосуванні всіх НПЗП, включаючи диклофенак, рівень одного чи більше печінкових ферментів може підвищуватися. В ході тривалого лікування диклофенаком регулярний контроль функцій печінки показаний у якості запобіжного заходу. Якщо зміна показників функцій печінки зберігається або погіршується, з'являються клінічні ознаки або симптоми захворювання печінки або спостерігаються інші прояви (еозинофілія, висипання), застосування диклофенаку слід припинити. Гепатит може розвинути під час застосування диклофенаку без продромальних симптомів. Потребує обережності застосування диклофенаку пацієнтам із печінковою порфірією, оскільки він може спричинити загострення. <i>Вплив на нирки.</i> Оскільки під час застосування НПЗП, включаючи диклофенак, спостерігалася затримка рідини та набряки, особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із порушенням функції серця або нирок, артеріальною гіпертензією в анамнезі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам, які отримують супутнє лікування діуретиками або препаратами, що можуть суттєво впливати на ниркову функцію, а також пацієнтам із суттєвим зниженням об'єму позаклітинної рідини з будь-якої причини, наприклад, до або після обширного хірургічного втручання. У таких випадках при застосуванні диклофенаку рекомендовано у якості застережного заходу проводити моніторинг ниркової функції. Після припинення терапії стан пацієнтів, як правило, нормалізується до стану, який передував лікуванню.	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ
--	--	---

Порушення з боку серцево-судинної системи	Плацебо-контрольовані дослідження показали підвищений ризик тромботичних серцево-судинних ускладнень у зв'язку з застосуванням певних селективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗП. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічного підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, має здійснюватися ретельна оцінка співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам із клінічно підтвердженою ішемічною хворобою серця, значними факторами ризику (наприклад, артеріальна гіпертензія,). У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду лікування. Призначати диклофенак пацієнтам із значними факторами ризику кардіоваскулярних явищ (наприклад, гіпертонія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння) можна лише після ретельної клінічної оцінки. Оскільки кардіоваскулярні ризики диклофенаку можуть зростати зі збільшенням дози та тривалості лікування, його необхідно застосовувати якомога коротший період та у найнижчій ефективній дозі. Слід періодично переглядати потреби пацієнта у застосуванні диклофенаку для полегшення симптомів та відповідь на терапію. З обережністю застосовувати у пацієнтів віком від 65 років. <i>Кардіоваскулярні прояви.</i> Відповідного медичного нагляду та консультування потребують пацієнти з гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого чи помірного ступеня в анамнезі, оскільки під час застосування НПЗП, включаючи	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ

	диклофенак, спостерігалася затримка рідини та набряки. Результати клінічного дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при довгостроковому лікуванні, може бути пов'язаним із невеликим підвищенням ризику тромбозу артерій (наприклад, інфарктом міокарда або інсультом). Пацієнтам із неконтрольованою гіпертензією, застійною серцевою недостатністю, діагностованою ішемічною хворобою серця, слід призначати диклофенак лише після ретельного обміркування. Такого самого обміркування потребує початок довгострокового лікування пацієнтів із кардіоваскулярними факторами ризику (наприклад, гіпертензією, гіперліпідемією, цукровим діабетом та курінням).	
Цереброваскулярні захворювання	Плацебо-контрольовані дослідження показали підвищений ризик тромботичних цереброваскулярних ускладнень у зв'язку з застосуванням певних селективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗП. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічного підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, має здійснюватися ретельна оцінка співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам із клінічно підтвердженими цереброваскулярними розладами. У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду лікування. <i>цереброваскулярні прояви.</i> Результати клінічного дослідження та епідеміологічні дані свідчать про те, що застосування диклофенаку, особливо у високих дозах (150 мг на добу) та при	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ

	довгостроковому лікуванні, може бути пов'язаним із невеликим підвищенням ризику тромбозу артерій (наприклад, інфарктом міокарда або інсультом). Пацієнтам із цереброваскулярним захворюванням слід призначати диклофенак лише після ретельного обміркування.	
Захворювання периферичних артерій.	Плацебо-контрольовані дослідження показали підвищений ризик тромботичних ускладнень у зв'язку з застосуванням певних селективних інгібіторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 окремих НПЗП. На даний час немає доступних даних щодо тривалого лікування максимальною дозою диклофенаку, можливість аналогічного підвищеного ризику не може бути виключена. Поки такі дані стануть доступними, має здійснюватися ретельна оцінка співвідношення ризику і користі щодо застосування диклофенаку пацієнтам із оклюзійними захворюваннями периферичних артерій. У зв'язку з цим слід застосовувати найнижчу ефективну дозу впродовж найкоротшого періоду лікування. Пацієнтам із захворюваннями периферичних артерій слід призначати диклофенак лише після ретельного обміркування.	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ
Лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використанні апарату штучного кровообігу).	Не застосовувати для лікування періопераційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використанні апарату штучного кровообігу).	Внесення інформації в інструкцію для застосування ЛЗ

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Немає	Не застосовно

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Немає	Не застосовно

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Для препарату заявником не плануються додаткові заходи з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

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

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

Оскільки немає запланованих заходів у референтного препарату, застосовується рутинний фармаконагляд.

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

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	30.04.2020	Подано у структурі згідно Положення	