

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЕНДАСТАЗОЛ

(1 таблетка містить цилостазолу 100 мг)

6.2 Складові для загальнодоступного резюме

6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Біль у м'язах при помірній напрузі (ниючий біль, судоми, оніміння або відчуття втоми), класично в м'язах литки, може виникати під час фізичних вправ, таких як ходьба, і зазвичай проходить під час короткого періоду спокою. Це пов'язано із загальною проблемою кровообігу, в якій звужені кровоносні судини зменшують приплив крові до кінцівок.

В світі понад 200 млн. дорослих страждають поширеними проблемами кровообігу, при яких звужені кровоносні судини зменшують приплив крові до кінцівок. За даними дослідження всесвітнє навантаження внаслідок цієї хвороби (Global Burden of Disease) припадає більш ніж на 30 % збільшення смертності та інвалідизації, у період з 2005 по 2015 роки. М'язові болі при помірній напрузі (болі, судоми, оніміння або відчуття втоми), найчастіше в м'язах литки, які можуть виникати під час фізичних вправ, таких як ходьба, які зазвичай проходять під час короткого періоду спокою, присутні лише у 10-20 % таких пацієнтів.

Аналіз даних кількох епідеміологічних досліджень, проведених у західних країнах, свідчить про те, що виникнення цього захворювання становить < 1 % для осіб віком < 50 років, і збільшується до 6 % для осіб віком > 65 років.

6.2.2. Резюме користі лікування

Цилостазол є лікарським засобом, призначеним для збільшення відстані та швидкості ходьби у пацієнтів з м'язовими болями при помірній напрузі, яка виникає під час фізичних вправ, таких як ходьба, і проходить під час короткого періоду спокою.

Ефект цилостазолу вивчали в клінічних дослідженнях, де забезпечувалося середнє поліпшення в максимальній відстані ходьби 87 м (приблизно на 66 % більше) порівняно з 44 м без лікування. Дослідження вимірювало відстань ходьби з використанням градуйованого тесту на біговій доріжці, тому очікується, що фактичне поліпшення на рівній поверхні буде більшим.

Було проведено декілька досліджень, в яких взяли участь понад 1500 пацієнтів, які отримували лікування протягом періоду від 12 до 24 тижнів. І чоловіки, і жінки, що були включені в усі дослідження були віком > 40 років.

Два з них включали окреме порівняння з прийомом 50 мг цилостазолу двічі на день. Було підсумовано, що результати одного дослідження свідчили про значні зміни в полегшенні болю/дискомфорту при ходьбі, зміні болю/дискомфорту і болю/дискомфорту під час фізичної активності. Два дослідження показали значне поліпшення у сприйнятті пацієнтом швидкості ходьби.

Три дослідження показали, що значна більшість пацієнтів, які отримували цилостазол, відчували покращення, або значне покращення у порівнянні з початком лікування.

6.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпека та ефективність у наступних спеціальних групах пацієнтів не були встановлені:

- застосування дітям;
- застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну ≤ 25 мл/хв);
- застосування пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю (немає даних про пацієнтів з помірною та важкою печінковою недостатністю, і оскільки цилостазол широко метаболізується печінковими ферментами, він протипоказаний пацієнтам з середньою або важкою печінковою недостатністю);
- застосування в період вагітності або годування груддю (немає даних про застосування цилостазолу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, та потенційний невідомий ризик, тому цилостазол не можна приймати у період вагітності.

Точні дані про проникнення цилостазолу у грудне молоко жінки відсутні. Враховуючи можливий негативний вплив на дитину, застосування препарату у період годування груддю не рекомендується. У разі необхідності слід припинити годування груддю на період лікування.

- немає інформації про застосування цилостазолу не за інструкцією.

6.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Побічні реакції з боку серця та кровоносних судин (серцево-судинної системи)	Більш помітні серцеві скорочення і частота серцевих скорочень, які перевищують нормальну швидкість спокою, зазвичай спостерігалися під час	Пацієнти, для яких можливе зростання ризику серйозних побічних реакцій внаслідок підвищення частоти серцевих скорочень, тобто, пацієнти із

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	клінічних випробувань і описані в інструкції для медичного застосування. Обидві реакції є серцевими розладами, які пояснюються ефектами впливу цилостазолу на серце. Іншими частими ефектами впливу на серце у пацієнтів, які отримували цилостазол - це захворювання, яке впливає на потужність насосів серцевого м'яза, серцеві захворювання, що є наслідком накопичення бляшок у кровоносних судинах, захворювання, що супроводжується болем або тиском у грудях, зазвичай через недостатню кількість припливу крові до серцевого м'яза, інфаркт та ін.	стабільним серцевим болем, потребують ретельного моніторингу перед проведенням терапії цилостазолом. При цьому протипоказано застосування цилостазолу у пацієнтів з нестабільним станом захворювання, що проявляється болем або тиском у грудях, або серцевий напад протягом останніх 6 місяців, або в анамнезі сильна частота серцевих скорочень, що перевищує нормальний рівень спокою.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Внаслідок того, що метаболічне перетворення цилостазолу відбувається за участю печінкових ферментів, можливі взаємодії з багатьма лікарськими засобами. Відомо, що 277 лікарських засобів (995 патентованих препаратів та препаратів-дженериків) можуть взаємодіяти з цилостазолом. Відомо, що лікарські засоби, які пригнічують важливі ферменти в організмі, такі, як ітраконазол, кетоконазол (ліки, що застосовуються для лікування грибкових інфекцій) та дилтіазем (лікарські засоби, що використовуються для лікування підвищеного артеріального тиску, болю у грудях або порушень серцевого ритму) взаємодіють з цилостазолом. Також омепразол (використовується для лікування станів, викликаних надлишком шлункової кислоти), збільшує вплив цилостазолу. Є багато лікарських засобів, які можуть впливати на цилостазол при їх одночасному застосуванні. Вони	Лікарям рекомендується бути проінформованими про супутні препарати, які попередньо застосовувались пацієнтом перед введенням цилостазолу. Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони приймають або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, у тому числі лікарські засоби, які відпускаються без рецепта. Зокрема, слід повідомляти лікаря про прийом лікарських засобів, призначених до застосування в зв'язку з болем та/або запальними захворюваннями м'язів чи суглобів, або лікарських засобів, що знижують згортання крові. Також пацієнтам рекомендовано дотримуватись обережності при прийомі лікарських засобів у зв'язку із підвищеним артеріальним тиском, оскільки цилостазол додатково знижує артеріальний тиск. У випадку надлишкового зниження артеріального тиску можливе пришвидшення серцебиття.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	можуть або посилювати побічні реакції цилостазолу, або знижувати його ефективність.	
Небажані реакції з боку системи кровотворення	Є рідкі та дуже рідкі повідомлення про випадки аномалій з боку системи кровотворення, включаючи низький рівень тромбоцитів, знижене число лейкоцитів, стан, що характеризується зниженням кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів і стан, що виникає, коли організм припиняє виробляти достатньо нових клітин крові. У більшості пацієнтів стан нормалізувався після припинення лікування цилостазолом, однак у деяких випадках спостерігалось зменшення кількості еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів і стан, який виникає, коли організм припиняє виробляти нові клітини крові, що призводив до смерті.	На додаток до необхідності повідомляти про епізоди кровотечі та виникнення синців, пацієнтів слід попереджати про необхідність негайно повідомляти і про інші ознаки, які можуть свідчити про початок розвитку розладів крові, такі, як підвищення температури тіла та біль в горлі. Необхідне проведення клінічного аналізу крові при підозрі на інфекцію, або будь-які інші клінічні свідчення такого стану. При наявності клінічних або лабораторних свідчень аномалій з боку системи кровотворення, подальший прийом цилостазолу слід скасувати негайно.
Серйозні кровотечі, разом з крововиливами в ЦНС	Цилостазол має позитивний вплив на кластеризацію тромбоцитів, тому можливе підвищення ризику кровотечі. Такий ризик може збільшуватись при одночасному прийомі з препаратами такої самої дії. Ризик розвитку внутрішньоочних кровотеч може бути вище у пацієнтів з цукровим діабетом.	Пацієнтів слід попереджувати про необхідність повідомляти про усі епізоди кровотечі або утворення синців при отриманні лікування. У випадку крововиливу у сітківку подальше застосування цилостазолу слід припинити. Якщо пацієнту планується проведення хірургічної операції, і протитромботичний ефект є зайвим, прийом цилостазолу слід припинити за п'ять днів до втручання.
Ефекти впливу на печінку, такі як збільшення ферментів печінки, пожовтіння шкіри та очей, запалення печінки (розлади печінкової функції (включаючи гепатит, жовтяниця))	Цилостазол є активною речовиною, метаболічне перетворення якої відбувається в печінці. Отже, механізм його дії може впливати на функції клітин печінки, наслідком чого може бути порушення печінкових функцій, такі, як викликане лікарським засобом захворювання, яке характеризується запаленням	Коригування дози не потрібне пацієнтам із захворюваннями печінки низького ступеня тяжкості, відсутні дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю середнього та високого ступеня тяжкості. Внаслідок того, що метаболічне перетворення цилостазолу відбувається за участю печінкових ферментів, препарат протипоказаний

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	печінки. Однією з ознак та симптомів ушкодження печінки є жовтяниця. Отже, в такому випадку слід негайно звертатись по лікарську допомогу. Порушення може бути викликане рядом лікарських засобів. Цей стан також може бути спричинений низкою інших препаратів.	пацієнтам з печінковою недостатністю високого ступеня тяжкості. Пацієнтові слід негайно звернутись по лікарську допомогу у випадку розвитку жовтяниці, оскільки жовтяниця є ознакою ушкодження печінки та гепатиту.
Порушення функцій нирок (включно з нирковою недостатністю)	Повідомлялося про випадки ниркової недостатності та порушення функції нирок. Цилостазол не слід призначати пацієнтам з кліренсом креатиніну (здатність нирок обробляти креатинін, який є відходом від нормального розпаду м'язової тканини), що нижче 25 мл / хв.	Коригування дози не потрібне пацієнтам із кліренсом креатиніну ≥ 25 мл/хв., цилостазол протипоказаний пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, з кліренсом креатиніну ≤ 25 мл/хв. Пацієнтам з кліренсом креатиніну нижчим за 25 мл/хв., не слід приймати цилостазол.
Пацієнти з печінковою недостатністю	Цилостазол екстенсивно метаболізується печінкою. Тому його механізм дії може перешкоджати клітинам печінки і, відповідно, може викликати порушення функції печінки, які характеризуються запаленням печінки та пожовтінням шкіри і очей. Ця умова може бути викликана також рядом різних препаратів.	Не потрібно коригувати дозу у пацієнтів з легким захворюванням печінки і немає даних у пацієнтів з помірним або важким порушенням функції печінки. Оскільки цилостазол широко метаболізується ферментами печінки, він протипоказаний пацієнтам з помірним або важким порушенням функції печінки. Пацієнти повинні негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них розвивається пожовтіння шкіри та очей або запалення печінки.
Серйозна хвороба з утворенням пухирів на шкірі, роті, очах і статевих органах (синдром Стівенса-Джонсона) і сильним висипом, що включає почервоніння, лущення та набряк шкіри, еквівалентний сильним опікам (некроліз)	Під час лікування цилостазолом може виникнути серйозна хвороба з утворенням пухирів на шкірі, роті, очах і геніталіях або важкими висипами з почервонінням, лущенням і набряком шкіри, що еквівалентна сильним опікам, але частота виникнення такої реакції невідома. Такий стан зазвичай починається з лихоманки, болю в горлі і втоми. Пошкодження або аномальні зміни в тканині починають з'являтися в роті і	Інструкція для медичного застосування інформує пацієнтів та медичних працівників про імовірний ризик розвитку серйозних реакцій з боку шкіри.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	губах, а також в статевих і анальних областях. Ті, що знаходяться в ротовій порожнині, зазвичай є надзвичайно болючими і зменшують здатність пацієнта їсти або пити. Також може виникнути почервоніння і хворобливість очей. Ці реакції можуть потім перерости у більш важкі форми з почервонінням шкіри пухирями або лущенням. Також можуть виникати сильні пухирі і кровотечі в губах, очах, роті, носі та статевих органах. Токсичний епідермальний некроліз вважається більш важкою формою синдрому Стівенса-Джонсона.	

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включно з причиною, чому ризик вважається потенційним)
Стан серцевого ритму, який потенційно може викликати швидке, хаотичне серцебиття (нерегулярне серцебиття)	Метаболізм цилостазолу знижується важливим білком в організмі, що спричиняє затримку відновлення різниці заряду між внутрішньою та зовнішньою клітинною мембраною серця після раптової зміни всередині клітини, під час якої клітина зазнає різких електричних змін. Це може призвести до порушення серцевого ритму, яке потенційно може спричинити швидке, хаотичне серцебиття, збільшуючи ризик певного типу аномального серцевого ритму, який може призвести до раптової серцевої смерті.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування не згідно з інструкцією	В інструкції із медичного застосування лікарського засобу Ендастазол, таблетки по 100 мг, наведені достатні рекомендації щодо режиму дозування, супутніх лікарських засобів та захворювань, а також інформація про те, що препарат відпускається виключно за рецептом, для доведення цієї проблеми до відома лікарів та пацієнтів.

6.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

На кожний лікарський засіб існує Інформація про лікарський засіб (Інструкція для медичного застосування), в якій наведена детальна інформація для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів-медиків щодо застосування лікарського засобу, асоційованих ризиків та рекомендацій з їх мінімізації. Скорочена редакція, мовою, зрозумілою для пацієнтів, наведена в листку-вкладці з інформацією для пацієнтів. Заходи, зазначені в цих документах, відомі, як рутинні заходи для мінімізації ризиків.

6.2.6 Запланований план післяреєстраційних досліджень

Перелік досліджень у плані післяреєстраційних досліджень

Дослідження/діяльність (включаючи номер дослідження)	Цілі	Проблеми безпеки/питання ефективності	Статус	Запланована дата подання (проміжних та кінцевих результатів)
Відсутні				

6.2.7 Резюме змін до Плану управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	30.10.2018	Ідентифіковані ризики – Побічні реакції з боку серцево-судинної системи – Взаємодія з іншими лікарськими засобами – Небажані реакції з боку системи кровотворення – Серйозні кровотечі, разом з крововиливами в ЦНС – Порушення функції печінки (разом з гепатитом, жовтяницею) – Порушення функції нирок (разом з нирковою недостатністю) – Пацієнти з печінковою недостатністю – Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та токсичний епідермальний некроліз (SJS)) Потенційні ризики	Версія 0.3, подана до Національного компетентного органу, вважається версією 1.0 МАН після одержання схвалення реєстраційного посвідчення

		– Подовження інтервалу QT (серйозні порушення серцевого ритму) Відсутня інформація – Застосування не за показаннями	
2.0	10.11.2023	Ідентифіковані ризики Немає Потенційні ризики Немає Відсутня інформація Немає	Не застосовується.
2.1	10.05.2024	Ідентифіковані ризики Немає Потенційні ризики Немає Відсутня інформація Немає	Внесення змін до відповідних розділів після виключення ризиків з переліку проблем безпеки Дата: травень 2024 р.
2.2	23.07.2024	Ідентифіковані ризики – Побічні реакції з боку серцево-судинної системи – Взаємодія з іншими лікарськими засобами – Гематологічні побічні реакції – Серйозні кровотечі, разом з крововиливами в ЦНС – Порушення функції печінки (разом з гепатитом, жовтяницею) – Порушення функції нирок (разом з нирковою недостатністю) – Пацієнти з печінковою недостатністю – Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини (синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та токсичний епідермальний некроліз (SJS)) Потенційні ризики – Подовження інтервалу QT (серйозні порушення серцевого ритму) Відсутня інформація – Застосування не за показаннями	Внесення змін до відповідних розділів після відновлення ризиків з переліку проблем безпеки Дата: липень 2024 р