

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Оксилітен, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг

Міжнародна непатентована назва: tenoxicam

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

1. Лікування болю та запалення при остеоартриті (ОА)

Захворюваність на ревматичні хвороби суглобів в розвинених країнах складає 15-20% (37-50 млн. населення)^{2,3}. 70-80% усіх ревматичних захворювань у світі припадає на остеоартрит (ОА), який проявляється запаленням та болем у суглобах⁴. Захворюваність на ОА в Україні – 519,3 на 100 000 населення, що менш ніж в світі (в США – 700)⁵. На ОА в США хворіють понад 20 млн. людей. Зараз відмічається зростання захворюваності на ОА в Україні (81,6% за 4 роки)⁵. Поширеність ОА в Україні становить 2352 на 100 тис. населення (в США – 6500)⁵. Поширеність у світі – 2200,6 на 100 тис. населення, коливається у різних регіонах від 13,6% до 41,7% та значно збільшується з віком¹. Частіше ОА відзначається у людей старше 40 років⁷. 9,6% чоловіків і 18,0% жінок у віці старше 60 років мають прояви ОА⁸. Центральна роль у лікуванні ОА традиційно відводиться нестероїдним протизапальним засобам⁹.

2. Лікування болю та запалення при ревматоїдному артриті (РА)

Ревматоїдний артрит (РА) проявляється запаленням дрібних суглобів кистей, стоп (зазвичай ураження двобічне з симетричним розподілом). У хворих на пізню стадію РА з агресивним перебігом захворювання з часом уражається більшість суглобів. В Україні на РА страждає біля 700 000 осіб (1,4% населення)¹⁰, у світі – близько 1% населення¹¹. За даними відділу медичної статистики МОЗ в 2010 р. поширеність РА становила 116 492 хворих (з них 52 000 – особи працездатного віку), а захворюваність – 6190¹². РА уражає близько 1% населення (в Україні – 0,4%)¹³. Початок захворювання в середньому припадає на вік від 35 років та старше¹⁴. Захворюваність на РА серед жінок в 3-4 рази вища, ніж серед чоловіків¹⁰. Для лікування РА призначають нестероїдні протизапальні засоби та інші протибольові засоби¹⁵. Глюкокортикоїди призначаються пацієнтам із вперше діагностованим РА короткими курсами для швидкого покращення самопочуття та для швидкого зменшення запалення при загостреннях РА. Тривало ці препарати призначають пацієнтам із пізнім РА³.

3. Короткочасне лікування запально-дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату, включаючи вивихи та інші травми м'яких тканин

З приводу хвороб кістково-м'язової системи у 2006 р. в Україні госпіталізовані 491 500 осіб, (5,9% загальної кількості госпіталізованих)¹⁶. Захворюваність на хвороби кістково-м'язової системи в 2016 році в Україні склала 2913,1 на 100 000 населення. За даними ВООЗ 30% випадків тимчасової непрацездатності та 10% інвалідизації пов'язано з ревматичними

2. Gabriel SE Rheum Dis Clin North Am. - 2001 - 27(2);

3. Ревматоїдний артрит. Наказ МОЗ України від 11.04.2014 № 263;

4. Lawrence RC Arthritis Rheum. 2008 Jan; 58(1):26-35;

5. Коваленко В.М. Український ревматологічний журнал. – 2003. – № 3 (13). – С. 3– 7;

6. Шуба Н.М. Ліки України № 1 (217), 2018;

7. Денисюк В.І. Український медичний часопис № 1 (87) I-II 2012;

8. Chronic rheumatic conditions. URL: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>;

9. Bruyère Olivier Український ревматологічний журнал № 65 (3) 2016.

10. Школьник В.В. «Ліки України», № 4 (120), травень, 2008;

11. Ребров Б.О. Львівський клінічний вісник, 1(5) - 2 (6) 2014;

12. Schneider R Rheum Dis Clin North Am. 2002 Aug;28;

13. Нейко Є.М. Український ревматологічний журнал. – 2009. □ № 2 (36). – С. 35–39;

14. Gabriel SE Arthritis Rheum. - 1999 - № 42;

15. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Ревматоїдний артрит», 2014;

16. Коваленко В.М. Тези пленуму правління Асоціації ревматологів України, Київ, 2007;

захворюваннями; більше 4% населення світу страждає на захворювання суглобів і хребта¹⁶. Прояви ураження суглобів характеризуються запаленням та болем в суглобах, зміною їх форми, порушенням функції. За даними ВООЗ, захворювання опорно-рухового апарату, як причина інвалідності та смертності, посідають 4 місце у світі після серцево-судинних, онкологічних хвороб та цукрового діабету. У структурі поширеності хвороб серед всього населення України у 2016 році хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займали п'яте місце (5,39%) – 9313,2 на 100 000 населення¹⁷. Нестероїдні протизапальні засоби є найпопулярнішими лікарськими засобами серед лікарів і населення для лікування м'язово-суглобного болю¹⁸.

4. Короткочасне лікування вивихів та інших травм м'яких тканин

Травматичні вивихи зустрічаються найчастіше і складають 1,5-3% всіх пошкоджень, більше 50% вивихів – це вивихи плечового суглобу¹⁹. Травматичні вивихи зустрічаються у 80-90% випадків усіх інших вивихів²⁰. Пошкодження м'яких тканин є найбільш розповсюдженими наслідками травм органів опори і руху²⁰. Відомо, що 1-1,5 мільйона людей звертаються у відділення невідкладної допомоги та медицини катастроф у Великобританії та 3,7 мільйона людей звертаються у відділення невідкладної допомоги у США з такими станами. Травматичні вивихи частіше виникають у чоловіків віком 20-50 років²⁰. У загальній структурі захворюваності населення травматизм займає третє місце, складаючи близько 13%. Клінічні прояви вивихів: сильний біль, деформація ділянки пошкодженого суглобу, вимушене положення кінцівки, зміна довжини кінцівки, відсутність активних та різке обмеження пасивних рухів у суглобі¹⁹. Основні принципи лікування вивихів: при травматичних вивихах лікування полягає у невідкладному усуненні вивиху, фіксації кінцівки, знеболенні (протибольові засоби, нестероїдні протизапальні препарати), застосуванні фізіотерапії та ЛФК.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

З метою підтвердження ефективності та безпечності тривалого перорального прийому теноксикаму в дозі 20 мг на добу у пацієнтів з остеоартритом (ОА) або ревматоїдним артритом (РА) у Великобританії було проведено дослідження²¹ (С. Langdon et al., 1990), в рамках якого проаналізовані дані 2256 пацієнтів з ОА та 365 хворих РА.

Дослідження складалось з двох етапів: початкового (тривалість 12 тижнів) та послідуєчого (до 52 тижнів). Оцінку стану пацієнтів проводили на початку лікування, через 4, 8 та 12 тижнів лікування; далі – з 13-14-тижневими інтервалами. Через 12 тижнів 60% пацієнтів, які залишилися в дослідженні, продовжили участь в довгостроковому дослідженні, частина з них (31,3%) погодилась продовжити лікування теноксикамом протягом 52 тижнів.

Оцінка результатів показала достовірне зменшення кількості хворих, які описували свій стан як «погіршення» або «значне погіршення», та збільшення кількості тих, хто характеризував свій стан як «покращення» або «значне покращення». Серед пацієнтів з ОА на 4 тижні в 70% покращення було відмічено як мінімум по одній категорії, в 36% – по двом. Приблизно такі ж результати (71% та 35% відповідно) були отримані в групі пацієнтів з РА. До 12 тижня в 73% пацієнтів в обох групах покращення відмічено як мінімум по одній категорії, в 43% – по двом.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Досліджень з безпеки застосування теноксикаму, діючої речовини ЛЗ Оксілітен, у дітей не проводилось.

17. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, 2016 р.;

18. Міщенко О.Я. Кафедра клінічної фармакології ШКСФ НФаУ, м. Харків;

19. Загальні питання травматології та ортопедії. 2016;

20. Голка В.В. Травматологія і ортопедія, 2013;

21. Langdon CG. J Int Med Res. 1990 Nov-Dec;18(6):489-96.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищена чутливість/алергічні реакції (Реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм та серйозні шкіряні реакції)	Оскільки лікарський засіб (ЛЗ) Оксилітен – це препарат, що в якості діючої речовини містить теноксикам та ряд допоміжних речовин, при його застосуванні можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості/алергічні реакції. Наслідки реакцій підвищеної чутливості, алергічних реакцій, що можуть виникати після застосування теноксикаму, діючої речовини ЛЗ Оксилітен, можуть бути різними - від повного зникнення будь-яких проявів даних побічних реакцій до розвитку небезпечних для життя станів (набряку, проблем з диханням). Серйозна алергічна реакція на цей препарат зустрічається рідко. Високий ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості та алергії існує в осіб зі спадковою схильністю (якщо в когось з родичів (батьків) раніше виникали дані реакції), та у випадку, коли в пацієнта вже була алергія та підвищена чутливість до ліків, або до теноксикаму, діючої речовини ЛЗ Оксилітен. За своєю дією реакції підвищеної чутливості можуть проявлятися негайно або через певний час.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. При появі будь-яких симптомів підвищеної чутливості, алергії (сильного кашлю, задишки, висип на тілі, почервоніння шкіри, погіршення самопочуття) пацієнту слід припинити застосування ЛЗ Оксилітен та відразу звернутися до лікаря. Якщо в пацієнта раніше вже спостерігались реакції підвищеної чутливості та алергічні реакції на ліки перед застосуванням ЛЗ Оксилітен потрібно проконсультуватися з лікарем. Перед вживанням ЛЗ Оксилітен потрібно враховувати всі рекомендації щодо його застосування.
Шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразки, крізного отвору в стінці шлунка або кишки (перфорації)	При застосуванні ЛЗ Оксилітен можуть розвиватися шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразки або крізного отвору в стінці шлунка або кишки особливо в осіб, яких вже були раніше виразки або кровотечі, в осіб, які приймають препарат понад 4 тижні. Підвищений ризик виникнення даних побічних реакцій існує у випадку порушення правил прийому препарату, його тривалого застосування, в осіб з вже наявними захворюваннями та розладами з боку шлунку та кишечника, в осіб, які приймають інші протизапальні ліки та ліки, що розріджують кров. Наслідки побічних реакцій з боку шлунку та кишечника, що можуть	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. При появі будь-яких розладів з боку шлунково-кишкового тракту (нудоти, блювоти, болю, проносу, печії) пацієнту слід припинити застосування ЛЗ Оксилітен та повідомити про це лікаря. Пацієнтам

	виникати після застосування ЛЗ Оксилітен, є серйозними. Тому при виявленні перших ознак шлунково-кишкової кровотечі препарат необхідно негайно відмінити.	розладами шлунку та кишкового перед застосуванням ЛЗ Оксилітен потрібно проконсультуватися з лікарем.
Порушення функції печінки	При застосуванні ЛЗ Оксилітен описані випадки порушення роботи печінки, як в осіб, в яких вже виникали раніше порушення (до застосування ЛЗ Оксилітен) так і в осіб, в яких попередньо ніколи не спостерігалось порушень з боку гепатобіліарної системи. Однак, відмічено, що у пацієнтів, в яких раніше виникали порушення в роботі печінці (до застосування теноксикаму, діючої речовини ЛЗ Оксилітену), при застосуванні препарату підвищувалась їх частота та/або тяжкість. Порушення з боку печінки відносять до серйозних побічних реакцій. Високий ризик виникнення даних побічних реакцій існує в пацієнтів з печінковою недостатністю та осіб, в яких вже спостерігались розлади з боку печінки до застосування ЛЗ Оксилітен.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. При появі будь-яких розладів з боку печінки (пронос, біль або неприємні відчуття в правому підребер'ї) пацієнту слід припинити застосування ЛЗ Оксилітен та повідомити про це лікаря. Пацієнтам з наявними розладами печінки перед застосуванням ЛЗ Оксилітен потрібно проконсультуватися з лікарем.
Пошкодження нирок (Нефротоксичність)	При застосуванні ЛЗ Оксилітен можуть спостерігатись випадки порушення роботи нирок особливо тоді, коли вже є захворювання нирок (у тому числі, хворі на цукровий діабет з порушеннями функції нирок) або при одночасному застосуванні деяких антибіотиків. Такі порушення роботи нирок, що виникають після застосування протизапальних засобів, є серйозними, але частіше вони минають відразу після відміни прийому препарату.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. При появі будь-яких розладів з боку нирок (біль в попереку, затримка сечі) пацієнту слід припинити застосування ЛЗ Оксилітен та повідомити про це лікаря. Пацієнтам з наявними розладами нирок перед застосуванням ЛЗ Оксилітен потрібно проконсультуватися з лікарем.

<p>Порушення системи крові</p>	<p>Відомо, що ЛЗ Оксилітен може надавати токсичну дію на систему крові. Тяжкість перебігу такої дії може коливатися в широкому діапазоні – від більш легких (руйнування клітин крові, що є оборотним процесом – гемолітична анемія) до більш важких, деколи життєво небезпечних станів (необоротне зменшення кількості клітин крові завдяки порушенню їх дозрівання – агранулоцитоз, апластична анемія). Наслідки гематотоксичності можуть бути різними – від повного зникнення клінічних проявів даної ПР до розвитку небезпечних для життя станів. Тому, при погіршенні аналізу крові препарат відмінюють і призначають відповідне лікування. Ризик токсичної дії препарату на систему крові зростає у пацієнтів, яким також призначають протизсідні препарати (антикоагулянти) або цукрозменшуючі (гіпоглікемічні) препарати.</p>	<p>Враховання рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. Ризик можливо попередити, якщо дотримуватись інструкції для медичного застосування препарату і проводити регулярний моніторинг аналізу крові. Пацієнти, яким також призначають протизсідні препарати (антикоагулянти) або цукрозменшуючі (гіпоглікемічні) препарати, повинні перебувати під ретельним контролем, та ЛЗ Оксилітен не слід застосовувати, якщо проведення моніторингу аналізу крові неможливе.</p>
<p>Порушення серцево-судинної системи</p>	<p>Відомо, що застосування деяких протизапальних засобів (особливо у великих дозах і при тривалому лікуванні) може бути пов'язано з підвищенням ризику закупорки судин, підвищення артеріального тиску, затримки рідини з виникненням набряків особливо в осіб літнього віку. Наслідки закупорки судини можуть бути небезпечними для життя, якщо це судини життєво важливих органів. Затримка рідини в організмі може погіршити стан таких хворих та викликати також порушення ритму серця.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та враховання рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. Ризик можливо попередити, якщо дотримуватись інструкції для медичного застосування препарату і не застосовувати тривалий час препарат у високих дозах. Пацієнти з серцевою недостатністю з появою набряків при проведенні терапії нестероїдними протизапальними препаратами вимагають відповідного контролю.</p>

Застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю	Відомо, що при застосуванні деяких протизапальних засобів, в тому числі ЛЗ Оксилітену, на ранніх термінах вагітності існує ризик викиднів та/або ризик розвитку серцевих вад.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Оксилітен. Якщо відомо, що жінка вагітна або годує груддю, застосування препарату протипоказане.
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Послаблення жіночої плодючості (фертильності)	Відомо, що використання ЛЗ Оксилітену, як і деяких інших протизапальних препаратів, може порушити жіночу плодючість (фертильність). Ризик можливо попередити, якщо дотримуватись інструкції для медичного застосування препарату і тому не рекомендується призначати препарат жінкам, які планують вагітність. Для жінок, які мають проблеми з зачаттям або проходять дослідження щодо безпліддя, слід розглянути доцільність відміни ЛЗ Оксилітен.
Ризик кровотечі при взаємодії з іншими лікарськими засобами (антикоагулянтами, НПЗП, кортикостероїдами, антиагрегантами, блокаторами серотонінових рецепторів) та інші види лікарських взаємодій	Відомо, що одночасне застосування ЛЗ Оксилітен з антикоагулянтами, нестероїдними протизапальними засобами, кортикостероїдами, антиагрегантами, блокаторами серотонінових рецепторів або кортикостероїдами може підвищити ризик шлунково-кишкової кровотечі або виразки. Наслідки таких ефектів можуть бути різними – від ерозій на слизовій шлунку до тяжких кровотеч, що можуть загрожувати життю. Ризику повністю можливо уникнути, якщо дотримуватись інструкції для медичного застосування ЛЗ Оксилітен.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей	Не існує досліджень з безпеки застосування теноксикаму, діючої речовини ЛЗ Оксилітен, у дітей.

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

В інструкції для медичного застосування підзвітного ЛЗ міститься інформація про застосування лікарського засобу Оксилітен, про всі його ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ Оксилітен не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовано.

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	25/04/2018	<p><u>Важливі виявлені ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакції гіперчутливості • Розлади з боку органів зору • Розлади з боку шлунково-кишкового тракту <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Розлади з боку гепатобіліарної системи • Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи • Розлади з боку обміну речовин • Розлади з боку нервової системи • Розлади з боку серцево-судинної системи • Розлади з боку сечовидільної системи <p><u>Важлива відсутня інформація:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Безпека застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю • Безпека застосування дітям 	<p>Без коментарів. Це початковий список проблем безпеки.</p>
0.2	31/05/2019	<p><u>Важливі виявлені ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазм та серйозні шкіряні реакції – <i>внесено уточнення у формулювання виявленого ризику</i> • Шлунково-кишкові кровотечі, утворення виразки, перфорації - <i>внесено уточнення у формулювання виявленого ризику</i> • Порушення функції печінки – <i>ризик перенесений з потенційних у виявлені ризики та внесено уточнення у формулювання виявленого ризику</i> • Нефротоксичність - <i>ризик перенесений з потенційних у виявлені ризики та внесено уточнення у формулювання виявленого ризику</i> • Порушення системи крові - <i>ризик перенесений з потенційних у виявлені ризики та внесено уточнення у формулювання виявленого ризику</i> • Порушення серцево-судинної системи - <i>ризик перенесений з потенційних у виявлені ризики</i> • Застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю – <i>ризик перенесений з відсутньої інформації до виявлених ризиків</i> (Розлади з боку органів зору - видалений з виявлених ризиків). <p><u>Важливі потенційні ризики:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Послаблення жіночої фертильності – <i>доданий як потенційний ризик</i> 	<p>Список проблем безпеки оновлений відповідно до найновішої версії основної інформації з безпеки ЛЗ, наданої у Додатку 2. Заходи мінімізації ризиків, резюме для громадськості оновлені для того, щоб відображати зміни у проблемах безпеки.</p>

	<ul style="list-style-type: none">• Ризик кровотечі при взаємодії з іншими лікарськими засобами (антикоагулянтами, НПЗП, кортикостероїдами, антиагрегантами, блокаторами серотонінових рецепторів) та інші види лікарських взаємодій – <i>доданий як потенційний ризик</i> <p>(Розлади з боку обміну речовин - <i>ризик видалений як потенційний ризик</i> Розлади з боку нервової системи - <i>ризик видалений як потенційний ризик</i>)</p> <p><u>Важлива відсутня інформація:</u> Застосування у дітей</p>	
--	---	--