

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

АРСТИФЕН®, таблетки шипучі	Citric acid anhydrous, 1197 mg
	Sodium citrate anhydrous, 835,5 mg
	Potassium hydrocarbonate, 967,5 mg

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Підлужування сечі при сечокам'яній хворобі за наявності чи відсутності кальцієвих конкрементів.

Сечокам'яна хвороба (СКХ) є одним із найпоширеніших урологічних захворювань. Показник щорічної захворюваності уролітіазом у світі становить від 0,5 до 5,3 % з поступовим зростанням. Захворювання вражає осіб будь-якого віку, але найчастіше – працездатного (30–55 років), що має високу медико-соціальну значимість. Частіше виявляють конкременти в осіб чоловічої статі.

Перше місце за поширеністю займають камені нирки, друге – камені сечоводу внаслідок відходження каменів із нирок. У 15–30 % пацієнтів із СКХ діагностують двосторонній уролітіаз.

У 70–80 % випадків утворюються камені, що складаються з неорганічних сполук кальцію (карбонати, фосфати, оксалати). 5–10% каменів містять солі магнію. Поширеність каменів, утворених похідними сечової кислоти, у всьому світі варіює від 5 до 40 % та змінюється залежно від клімату, етнічної приналежності та географічного положення. Так у США зустрічається в 7–10 %, в інших країнах частота виявлення коливається від 4 % у Швеції до 15 % в Японії, від 20–25 % у Німеччині до 40 % в Ізраїлі.

У структурі захворюваності на СКХ відзначається збільшення частоти сечокиислого нефролітіазу до 20–30 %. Так співвідношення сечокислих конкрементів, за результатами дослідження складу уролітів, за останні роки склало 11,9–30,5 %.

В інших пацієнтів з СКХ формуються полімінеральні камені.

Метафілактика кальцієвих конкрементів (запобігання повторному утворенню нових конкрементів та/або збільшенню залишкових фрагментів).

Важливим питанням у лікуванні нефролітіазу залишається проблема рецидивного каменеутворення. Рецидивний нефролітіаз у структурі СКХ становить до 53 % у перші 3 роки після звільнення сечових шляхів від конкременту, із них – 90–95 % рецидивів відбувається в перший рік після видалення каменів. За мінеральним складом найбільш поширеною формою СКХ є кальцій-оксалатний і кальцій-фосфатний уролітіаз. Згідно з проведеними статистичними і клінічними даними, в країнах Європи кальцій-оксалатний уролітіаз виявляють у 82,5 % пацієнтів, кальцій-фосфатний – у 33 % хворих. В Україні цей показник становить 65,4–70,2 % і має тенденцію до зростання, що підтверджується даними інших індустріально розвинених країн. Враховуючи тенденцію до рецидивування, важливим напрямом у лікуванні постає протирецидивне лікування – метафілактика кальцій-оксалатного нефролітіазу.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Підлужування сечі при СКХ за наявності чи відсутності кальцієвих конкрементів.

У ряді клінічних досліджень (КД) було продемонстровано, що терапія комбінованими лікарськими засобами, які містять кислоту лимонну, натрію цитрат та калію гідрокарбонат, є ефективною для розчинення уратних каменів при сечокиислому уролітіазі. Так, згідно з результатами одного із КД за участі 46 пацієнтів із сечокислим уролітіазом, розчинення каменів було досягнуто у 99,5 % випадків. Також були відзначені хороша переносимість та високий профіль безпеки досліджуваного препарату. В іншому КД вивчалася ефективність літолітичної терапії цитратною комбінацією у 35 пацієнтів з уратним нефролітіазом. Розміри каменів коливалися від 0,4 до 3,7 см. Через 4 міс. спостереження було показано значну динаміку розчинення каменів, а саме – у 54,3 % хворих констатовано повне розчинення.

Ще в одному КД проводилася порівняльна оцінка застосування у хворих з уратним нефролітіазом монотерапії дистанційною ударно-хвильовою літотрипсією (ДУХЛ) (група порівняння, n = 29) та ДУХЛ у поєднанні з терапією цитратною комбінацією (основна група, n = 30). Через 4 тижні лікування у 60 % хворих основної групи було відзначено зменшення розміру конкрементів, а у 83,3 % – зниження щільності конкрементів. У 86,7 % хворих, які отримували ДУХЛ з цитратною терапією, дезінтеграція каменів нирок відбулася за один сеанс ДУХЛ, тоді як у групі порівняння – лише у 65,5 % хворих.

Метафілактика кальцієвих конкрементів (запобігання повторному утворенню нових конкрементів та/або збільшенню залишкових фрагментів).

За даними КД ефективність профілактичної цитратної терапії при кальцій-оксалатних каменях становить біля 85 %. В іншому КД, що за участі 35 пацієнтів із резидуальними каменями нирок (після хірургічного втручання) застосування цитратної суміші протягом 4 місяців призводило до зменшення розмірів каменів у 34,2 % хворих. Подібна ефективність також була продемонстрована у 12-місячному КД (n=15), в якому повністю розчинилися камені у 86,6 % пацієнтів.

В іншому рандомізованому КД було підтверджено профілактичний ефект цитратної терапії щодо рецидивів каменеутворення, а також збільшення конкрементів у розмірах після проведення ДУХЛ або черезшкірної нефролітомії у 76 пацієнтів із кальційвмісними каменями. Зокрема, через 12 міс. спостереження у досліджуваній групі пацієнтів із резидуальними конкрементами показник звільнення від каменів становив 30,8 % (у групі контролю – 9,1 %). Окрім того, збільшення розміру каменів при цитратній терапії зустрічалося лише в 7,7 % випадків (у групі контролю – в 54,5 %).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає даних щодо ефективності лікування кислотою лимонною, натрію цитратом та калію гідрокарбонатом дітей віком до 18 років.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Реакції підвищеної чутливості або алергічні реакції. <i>(Реакції гіперчутливості).</i></p>	<p>Оскільки комбінований лікарський засіб (ЛЗ) Арстифен®, таблетки шипучі (Арстифен®) містить кислоту лимонну, натрію цитрат, калію гідрокарбонат та ряд допоміжних речовин (лактози моногідрат, маніт (Е 421), сахарин натрію, ароматизатор «Powdargome Лимон Преміум», кислота адипінова, поліетиленгліколь), при його застосуванні можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості.</p>	<p>Не слід застосувати ЛЗ Арстифен® при наявності у минулому випадків алергічних реакцій при застосуванні препаратів, до складу яких входили кислота лимонна та/або тринатрію цитрат, та/або калію гідрокарбонат. Також слід враховувати підвищену чутливість до допоміжних компонентів ЛЗ.</p> <p>При появі будь-яких клінічних проявів алергічних реакцій (висипи, кропив'янка, набряк) застосування ЛЗ Арстифен® потрібно негайно припинити та звернутися за консультацією до лікаря.</p>
<p>Порушення кислотно-лужного балансу в організмі, що характеризується надлишком лугів у крові. <i>(Метаболічний алкалоз).</i></p>	<p>Оскільки комбінований ЛЗ Арстифен® містить натрію <u>цитрат</u> та калію <u>гідрокарбонат</u>, при його застосуванні може виникнути порушення кислотно-лужного балансу в організмі, що характеризується надлишком лугів у крові (метаболічний алкалоз).</p>	<p>У разі прийому ЛЗ Арстифен® необхідно врахувати ризик розвитку порушень кислотно-лужного балансу у вигляді метаболічного алкалозу.</p> <p>Рекомендовано регулярно перевіряти параметри аналізів сечі та крові протягом лікування. Особливу увагу слід приділяти кислотно-лужному балансу.</p> <p>У випадку появи будь-яких симптомів, що можуть свідчити про метаболічний алкалоз (спазми, симетричні тонічні судоми м'язів рук, потім передпліччя та плечей, обличчя (спазм повік), нижніх кінцівок зі збереженою свідомістю, слабкість скелетних м'язів або порушення серцевого ритму тощо) слід негайно припинити терапію та звернутися за консультацією до лікаря.</p>

<p>Підвищення концентрації калію в крові. (Гіперкаліємія).</p>	<p>Оскільки комбінований ЛЗ Арстифен[®] містить калію гідрокарбонат, при його одночасному застосуванні з ЛЗ, що гальмують виведення калію, існує ризик зростання концентрації калію у крові (гіперкаліємія). До таких ЛЗ належать деякі антигіпертензивні ЛЗ, інгібітори АПФ, сартани або нестероїдні протизапальні засоби.</p>	<p>У разі необхідності сумісного застосування ЛЗ Арстифен[®] із ЛЗ, що гальмують виведення калію з організму, слід проконсультуватися у лікаря щодо можливості та особливостей цієї комбінованої терапії.</p>
---	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Відсутні.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Безпека застосування у дітей віком до 18 років.</p>	<p>Досвід застосування ЛЗ, що містять кислоту лимонну, натрію цитрат та калію гідрокарбонат, у дітей віком до 18 років обмежений, тому ЛЗ Арстифен[®] протипоказаний до застосування у цієї категорії пацієнтів.</p>

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

У ЛЗ Арстифен[®] є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про його застосування, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей ЛЗ не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Арстифен[®] у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Арстифен[®] за власною ініціативою.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
0.1	14/09/ 2020	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 3. Гіперкаліємія. <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® був сформований заявником у рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації з безпеки сумісного застосування кислоти лимонної, натрію цитрату та калію гідрокарбонату.</p>
0.2	18/12/ 2020	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 3. Гіперкаліємія. <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із необхідністю оновлення проекту ІМЗ.</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР..</p>
0.3	22/01/ 2021	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 3. Гіперкаліємія. <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із необхідністю оновлення проекту ІМЗ.</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
0.4	12/02/ 2021	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також</p>

		<p>3. Гіперкаліємія.</p> <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років.</p>	<p>відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із необхідністю оновлення проекту ІМЗ.</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
0.5	12/02/2021	<p>Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 3. Гіперкаліємія.</p> <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із необхідністю оновлення проекту ІМЗ (внесення уточнень у склад ЛЗ).</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
1.0	25/05/2021	<p>Важливі ідентифіковані ризики. 1. Реакції гіперчутливості. 2. Метаболічний алкалоз. 3. Гіперкаліємія.</p> <p>Важливі потенційні ризики. Відсутні.</p> <p>Відсутня інформація. 1. Безпека застосування у дітей віком до 18 років.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Арстифен® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР пов'язано із закінченням процедури реєстрації (наказ від 25.05.2021 № 1032).</p> <p>Зміни внесені у відповідні частини та додатки ПУР.</p>