

## VI.2 Складові резюме для громадськості

### VI.2.1 Огляд епідеміології хвороби

ВТ - венозний тромбоемболізм

Венозний тромбоемболізм - це стан, за якого у вені утворюється згусток крові. Венозний тромбоемболізм включає у себе: тромбоз глибоких вен (тромб у глибокій вені ноги) та/або легенева емболія (тромб, що переноситься до легень). Щороку приблизно у 0,06-0,2% людей виникає цей стан. Він трапляється як у чоловіків, так і у жінок, і дуже рідко виникає у дітей. Приблизно у 25% випадків венозної тромбоемболії цей стан неможливо зв'язати із якоюсь ідентифікуємою основною причиною. До факторів ризику розвитку цього порушення належать переломи (стегна або ноги), ендопротезування кульшового або колінного суглоба, обширне загальне хірургічне втручання, значна травма та ушкодження спинного мозку, хіміотерапія, серцева або легенева недостатність, замісна гормональна терапія, онкозахворювання, застосування оральних контрацептивів, інсульт, вагітність, нерухомість, більш старший вік, ожиріння, та варикозне розширення вен. Цей стан серйозний і може мати летальний кінець приблизно у 22-29% випадків.

ТПВ - тромбоз поверхневих вен

Тромбоз поверхневих вен, який також називають "поверхневим тромбофлебітом", являє собою запалення вен, розташованих одразу під шкірою, зазвичай на ногах. Невеликий кров'яний згусток також часто утворюється у вені, але це явище зазвичай несерйозне. ТПВ виникає часто, але зазвичай має несерйозний характер. Проте було показано, що ТПВ є фактором ризику розвитку і рецидиву венозної тромбоемболії. ТПВ виникає приблизно у 3-11% осіб у загальній популяції. У жінок він трапляється частіше, ніж у чоловіків. Звичайні фактори ризику його розвитку включають у себе старший вік, попередню наявність тромбів, вагітність, застосування оральних контрацептивів, замісну гормональну терапію, тривалі перельоти/обмеження рухливості, нещодавно перенесену хірургічну операцію, травму, ожиріння, аутоімунні захворювання. Що найважливіше, варикозне розширення вен (збільшення вен близ поверхні шкіри), яке трапляється у 80-90% осіб із ТПВ, судячи з усього, є значним фактором ризику.

ГКС - гострий коронарний синдром

Хвороби серцево-судинної системи є основною причиною смерті (29%) людей у світі: на них припадає 32% усіх смертей у жінок і 27% - у чоловіків. ГКС - це форма серцевої хвороби, яку називають серцевим нападом (інфарктом міокарду) і яка є причиною 2,2 мільона смертей у Європі. У США у 2009 році через ГКС госпіталізували 1190000 осіб: 694000 чоловіків і 496000 жінок. До факторів ризику виникнення ГКС належать наявність в анамнезі цукрового діабету, високий артеріальний тиск, високі рівні ліпідів (холестерину, ЛПНЩ), паління, ожиріння, обмежена фізична активність або її відсутність, попередні хвороби серця. Прогрес у лікуванні пацієнтів з ГКС, досягнутий завдяки лікарським засобам та стентам, що утримують артерії серця відкритими, супроводжувався значним зниженням частоти таких наслідків як смерть та серцева недостатність. Осіб, яким загрожує великий ризик серцевого нападу, зазвичай лікують препаратами для зниження рівнів холестерину (відомими як "стати́ни").

## **VI.2.2 Резюме користі лікарського засобу**

### **Запобігання та лікування ускладнень, пов'язаних із утворенням тромбів (венозних тромбоемболічних ускладнень)**

Препарат Арикстра щонайменше не поступався ефективністю препаратам порівняння в усіх дослідженнях, в яких розглядали профілактику ускладнень, пов'язаних з утворенням тромбів (венозних тромбоемболічних ускладнень [ВТУ]), лікування тромбів у глибоких венах ніг (тромбозу глибоких вен [ТГВ]) та лікування тромбів, що переносяться до легень (легеневої емболії).

#### **Запобігання ВТУ:**

- Серед пацієнтів, яких лікували препаратом Арикстра, загальна частота ВТУ була значуще меншою, ніж у пацієнтів, яким застосовували імітацію лікарського засобу (плацебо) або еноксапарин (для пацієнтів, яким було призначена операція на ногах).
- Серед пацієнтів, яким проводили операцію на черевній порожнині, частота ВТУ була подібною до частоти у групі застосування дальтепарину.

#### **Лікування тромбозу глибоких вен і легеневої емболії:**

- Лікування тромбозу глибоких вен і легеневої емболії препаратом Арикстра було не менш ефективним, ніж лікування еноксапарином або нефракціонованим гепарином (НФГ).

#### **Лікування тромбозу поверхневих вен**

Препарат Арикстра ефективніше за плацебо знижував загальну частоту ВТУ або смерті у пацієнтів із тромбами у венах ніг, розташованих близько до шкіри (тромбозом поверхневих вен). Випадки ВТУ або смерті були зареєстровані приблизно у 1% пацієнтів, які застосовували препарат Арикстра, і приблизно у 6% тих, хто одержував плацебо.

#### **Лікування гострого коронарного синдрому (болю в грудях та серцевих нападів)**

##### **Біль у грудях (нестабільна стенокардія) та серцевий напад (інфаркт міокарду без підйому сегмента ST)**

- Препарат Арикстра із такою ж ефективністю, що й еноксапарин, запобігав смерті, тривалому недостатньому притоку крові до серця (рефрактерній ішемії) або серцевому нападу.
- Приблизно 6% пацієнтів у кожній групі (препарату Арикстра та еноксапарину) зазнали однієї із вищезазначених подій через дев'ять днів.

##### **Серцевий напад (інфаркт міокарду із підйомом сегмента ST)**

- Препарат Арикстра із більшою ніж плацебо або нефракціонований гепарин ефективністю запобігав смерті або другому серцевому нападу через 30 днів.
- Препарат Арикстра також знижував ризик смерті із будь-якої причини на 13% через 30 днів порівняно із плацебо або нефракціонованим гепарином.

### VI.2.3 Невідома інформація, що стосується користі лікарського засобу

Арикстра знаходиться на ринку вже 12 років, тому немає необхідності проводити додаткові дослідження для оцінки користі від застосування лікарського засобу за зареєстрованими показаннями. Виходячи із багаторічного досвіду застосування препарату Арикстра, користь для схваленої популяції пацієнтів добре визначена.

Інформація щодо застосування препарату Арикстра дітям обмежена.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### *Важливі виявлені ризики*

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Можливість запобігання</b>
Випадки кровотечі	Кровотечі (у різних ділянках, в тому числі рідкі випадки крововиливу в мозок та у простір за вистілкою черева) є частим побічним ефектом, що може виникати у від 1 зі 100 до 1 зі 10 людей, яких лікують препаратом Арикстра.	<p>В інструкції із застосування препарату Арикстра є застереження щодо ризику виникнення кровотечі.</p> <p>Препарат слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, за яких ризик виникнення кровотечі може зростати (таким як пацієнти із порушеннями зсідання крові, пацієнтам із активною або нещодавною кровотечею, пацієнтам із тяжкими розладами печінки).</p> <p>За пацієнтами, яким загрожує підвищений ризик кровотечі (особами із низькою масою тіла, літніми людьми, пацієнтами із хворобами нирок, пацієнтами, які застосовують інші лікарські засоби, що можуть збільшувати ризик кровотечі), необхідно пильно спостерігати, якщо вони застосовують препарат Арикстра.</p>
Застосування не за показаннями (застосування препарату Арикстра для лікування стану або у спосіб, не вказаний в інструкції)	Застосування лікарських засобів не за показаннями є поширеною медичною практикою. Лікар може призначити препарат Арикстра для лікування	В інструкції для застосування препарату Арикстра вказано, для чого і як слід застосовувати лікарський засіб. Ведеться постійний моніторинг повідомлень про

	<p>стану, для якого цей лікарський засіб не схвалений. Повідомлення про небажані явища, що надходять до власника реєстраційного посвідчення, продовжують свідчити про випадки застосування не за показаннями. У 2007 році із Франції надійшло більше ніж зазвичай повідомлень про випадки кровотечі, пов'язані із застосуванням препарату не за показаннями.</p>	<p>застосування препарату не за показаннями. Для зменшення кількості випадків застосування не за показаннями можна розсилати листи до медичних робітників (власник реєстраційного посвідчення розіслав такий лист у Франції у 2007 році).</p>
<p>Утворення тромбу у трубці, що використовується під час процедури для розкриття кровоносної судини у серці (тромбоз катетера під час черезшкірного коронарного втручання [ЧКВ]) у разі застосування препарату Арикстра як єдиного засобу для запобігання утворенню згустків крові під час такої процедури.</p>	<p>Дані клінічних досліджень вказують на невеликий, але підвищений ризик тромбозу катетерів у пацієнтів, яким під час ЧКВ для запобігання тромбозу застосовували лише препарат Арикстра, порівняно із пацієнтами групи контролю.</p>	<p>Пацієнтам, які зазнали серцевого нападу певного типу, що називається інфарктом міокарда із підйомом сегмента ST, яким призначена процедура, що називається первинним ЧКВ, не рекомендується застосовувати препарат Арикстра перед та під час ЧКВ.</p> <p>Пацієнтам із болем у грудях (нестабільною стенокардією) або після серцевого нападу (інфаркту міокарда без підйому сегмента ST або із підйомом сегмента ST), яким необхідне непервинне ЧКВ, не рекомендується застосування препарату Арикстра як єдиного засобу для профілактики тромбозу під час ЧКВ, тому їм слід застосовувати нефракціонований гепарин (інший лікарський засіб для запобігання утворенню тромбів) відповідно до стандартної практики.</p>

### **Важливі потенційні ризики**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (включаючи причину, чому це вважається потенційним ризиком)</b>
Стан, що призводить до меншої за нормальну кількості клітин крові, що утворюють згустки крові (тромбоцитів), спричинений розріджувачем крові - гепарином (гепарин-індукована тромбоцитопенія [ГІТ])	Надходили рідкі (більше ніж у 1 із 10000, але менше ніж у 1 із 1000 пацієнтів) повідомлення про випадки гепарин-індукованої тромбоцитопенії у пацієнтів, яких лікували препаратом Арикстра; проте невідомо, чи препарат спричиняє ГІТ. Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам, у яких раніше виникала ГІТ.
Застосування великих доз препарату Арикстра для лікування тромбів у венах, розташованих одразу під шкірою на ногах (тромбозу поверхневих вен).	Для лікування тромбозу поверхневих вен препарат Арикстра застосовують у дозі 2,5 мг. Є вірогідність того, що лікарі можуть застосовувати більш високі дози препарату (5 мг, 7,5 мг або 10 мг) для лікування тромбозу поверхневих вен. Це може призводити до підвищеного ризику виникнення кровотечі. Цей ризик поки не був підтверджений повідомленнями про небажані явища. Зараз проводиться дослідження, щоб встановити, чи лікарі дотримуються вказівок в інструкції для застосування препарату щодо лікування тромбозу поверхневих вен.
Застосування препарату Арикстра у дозі 2,5 мг пацієнтам із тромбозом вен, розташованих близько до шкіри на ногах (тромбозом поверхневих вен), які також мають тромби у глибоких венах ніг (тромбоз глибоких вен)	Для лікування тромбозу поверхневих вен препарат Арикстра застосовують у дозі 2,5 мг. Для лікування тромбозу глибоких вен потрібні більш високі дози препарату. Є вірогідність того, що лікарі можуть застосовувати препарат Арикстра у дозі 2,5 мг для лікування тромбозу поверхневих вен у пацієнтів, які також мають тромбоз глибоких вен, про який вони не знають. Це може призводити до недостатньої ефективності лікування тромбозу глибоких вен. Цей ризик поки не був підтверджений повідомленнями про небажані явища. Зараз проводиться дослідження, щоб встановити, чи лікарі дотримуються вказівок в інструкції для застосування препарату щодо лікування тромбозу поверхневих вен.

### **Відсутня інформація**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування препарату Арикстра дітям	Інформація щодо застосування препарату Арикстра дітям обмежена. В інструкції для застосування препарату вказано, що лікарський засіб не рекомендований для застосування дітям віком до 17 років. Заплановане дослідження застосування препарату Арикстра дітям для лікування ускладнень, пов'язаних із утворенням тромбів (венозних тромбоемболічних ускладнень).

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

Для кожного препарату існує Коротка характеристика лікарського засобу, в якій лікарям, фармацевтам та іншим працівникам сфери охорони здоров'я надається інформація про спосіб застосування препарату, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Скорочена версія такої інформації, викладена зрозумілою непрофесіоналам мовою, надається у листку-вкладиші. Заходи, зазначені у цих документах, відомі як “рутинні заходи із мінімізації ризиків”.

Коротку характеристику лікарського засобу Арикстра та відповідний листок-вкладиш можна знайти на сторінці Європейського звіту про оцінку лікарського засобу Арикстра.

Для цього препарату немає додаткових заходів із мінімізації ризиків.

## VI.2.6 Запланована програма післяреєстраційних досліджень

### *Перелік досліджень програми післяреєстраційних досліджень*

Дослідження/ захід (в тому числі номер дослідження)	Цілі	Проблема безпеки/ питання ефективності, що розглядається	Статус	Запланована дата подання (проміжних і) остаточних результатів
AR1116442 Дослідження з оцінки безпеки, ефективності та фармакокінетики двох доз препарату Арикстра (фондапаринуксу натрію) у порівнянні зі стандартом лікування венотної тромбоемболії у пацієнтів дитячого віку Інтервенційне Категорія 3	Первинна кінцева точка ефективності - комбінація: - всіх рецидивуючих ВТУ по день 90 та - смертності, пов'язаної із ВТУ, по день 90  Кінцеві точки безпеки: - Великі кровотечі, клінічно значущі невеликі кровотечі та малі кровотечі	Застосування фондапаринуксу дітям	Заплановане	2018 р.

### *Дослідження, що є умовою реєстраційного посвідчення*

Жодне з перерахованих вище досліджень не є умовою реєстраційного посвідчення.

## VI.2.7 Резюме змін до плану управління ризиками

**Таблиця 37 Значні зміни до плану управління ризиками**

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблеми безпеки</b>	<b>Коментар</b>
1.9	11 березня 2014 р.	<p><u>Виявлені ризики:</u></p> <p>Випадки кровотечі</p> <p>Застосування не за показаннями</p>	<p><u>Виявлені ризики:</u></p> <p>Додаткові заходи фармаконагляду у вигляді щорічних всебічних розглядів випадків кровотечі та застосування не за показаннями більше не будуть проводитися. Ці заходи були видалені із плану фармаконагляду.</p>
		<p><u>Потенційні ризики:</u></p> <p>Застосування більш високих доз, призначених для лікування ВТУ (5 мг, 7,5 мг або 10 мг), для лікування тромбозу поверхневих вен</p> <p>Застосування фондапаринуксу (2,5 мг) пацієнтам із тромбозом поверхневих вен і супутнім тромбозом глибоких вен</p>	<p><u>Потенційні ризики:</u></p> <p>Запланована дата подання результатів дослідження WWE115280: WEUSKOP5233 "Дотримання лікарями інструкції для медичного застосування препарату Арикстра при лікуванні пацієнтів з ізольованим тромбозом поверхневих вен" була змінена на грудень 2014 р.</p>
		<p><u>Відсутня інформація:</u></p> <p>Застосування дітям</p>	<p><u>Відсутня інформація:</u></p> <p>До плану фармаконагляду на вимогу Управління США з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (FDA) додане дослідження щодо лікування ВТУ у дітей.</p> <p><u>Додатковий коментар:</u> Впроваджений новий шаблон ПУР для ЄС</p>
2.0	31 серпня 2015 р.	<p><u>Ефективність заходів з мінімізації ризиків</u></p> <p><u>Завершення дослідження WWE115280:</u> WEUSKOP5233 "Дотримання лікарями інструкції для медичного</p>	<p>Значних ризиків не було виявлено за результатами дослідження WWE115280: WEUSKOP5233 "Дотримання лікарями інструкції для медичного застосування препарату Арикстра при лікуванні пацієнтів з</p>

		застосування препарату Арикстра при лікуванні пацієнтів з ізолюваним тромбозом поверхневих вен"	ізолюваним тромбозом поверхневих вен". У 4 європейських країнах більшість лікарів дотримуються інструкції для застосування препарату при лікуванні пацієнтів із тромбозом поверхневих вен.
--	--	---	--