

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування
(HEPARINUM NATRICUM)**

VI.2.1 Огляд характеристик і розповсюдження захворювань

Серед показань до застосування лікарського засобу ЛЮГЕЛЬ 1000, зазначено лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен і пов'язаних з ним ускладнень, флеботромбоз, тромбофлебіт, поверхневий перифлебіт, які відносять до варикозної хвороби.

На сьогоднішній день варикозна хвороба вен нижніх кінцівок є найбільш розповсюдженим захворюванням судин. За даними ВООЗ майже половина населення Землі страждає різними формами варикозної хвороби вен. Варикозна хвороба розвивається внаслідок слабких від народження венозних стінок і генетично обумовлених дефектів клапанів (перетинок всередині вен, що пропускають течію крові в одному напрямку – до серця). Частіше це захворювання зустрічається у людей старшого віку. Варикозне розширення вен на ногах діагностовано у третини населення нашої країни, при цьому у чверті хворих розвиваються ускладнення, що призводять до втрати працездатності в досить молодому віці.

Тромбофлебіт - патологічний процес, що характеризується запаленням стінки вени (флебітом) і оточуючих її тканин (перифлебіти) з утворенням внутрішньосудинних тромбів. Більш ніж у 90% хворих тромбофлебіт локалізується на нижніх кінцівках ⁽¹⁾.

Тромбофлебіт – захворювання, що викликається різними чинниками, виникає внаслідок порушення цілісності венозної стінки, а також інфекційних чинників. Найчастіше причиною стає запальний процес без інфекційних ускладнень. Важливу роль у виникненні тромбофлебіту відіграють уповільнення кровотоку (при варикозному розширенні вен, вагітності, слабкості серцевої діяльності, тривалому перебуванні ослаблених хворих в ліжку), зміна фізико-хімічного складу крові що спричинюють порушення її згортання (при згущенні крові, введення різних лікарських засобів), спадкові порушення сполучної тканини венозної стінки, генетично обумовлені дефекти клапанів вен.

Лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен і пов'язаних з ним ускладнень, флеботромбоз, тромбофлебіт, поверхневий перифлебіт на сьогодні є важливою медичною проблемою.

Лікарський засіб ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування, також є рекомендованим для застосування при травмах та забоях, інфільтратах та локалізованих набряках, підшкірних гематомах, розтягненні м'язово-сухожильних та капсуло-зв'язочних структур - зазначені стани відповідають застосуванню для відновлення/реабілітації після травм (забої, контузії м'язих тканин, розтягнення зв'язок тощо).

Гепарин – відомий антикоагулянт, що має виражену дію на судини і сприяє покращенню як венозного кровотоку, так і мікроциркуляції на рівні капілярів. Широко застосовується в медичній практиці більше 90 років ⁽²⁾.

VI.2.2. Короткий опис результатів (користі) лікування

Препарат ЛЮГЕЛЬ 1000 зареєстрований згідно процедури реєстрації генеричного лікарського засобу. Референтним препаратом в Україні є Ліотон[®] 1000, гель, виробництва А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Італія. Корисні ефекти лікування препаратом ЛЮГЕЛЬ 1000 приймаються як еквівалентні референтному лікарському засобу.

ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування, містить активну речовину – гепарин, що представлена як натрієва сіль гепарину в лікарській формі «гель для

зовнішнього застосування».

При лікуванні захворювань вен, за даними клінічних досліджень, застосування препаратів гепарину для зовнішнього застосування (гель) призводить до досягнення ефекту (полегшення симптомів) в середньому у 71 % випадків порівняно з групою плацебо (групою порівняння у якій пацієнти отримували гель без діючої речовини)⁽³⁾, але цей показник суттєво варіює в залежності від загального стану пацієнта та тяжкості захворювання (при легких порушеннях, показник ефективності може досягати до 99%⁽³⁾).

ЛЮГЕЛЬ 1000 у лікарській формі «гель для зовнішнього застосування» має ряд суттєвих переваг перед іншими лікарськими формами гепарину для використання за показаннями: лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен і пов'язаних з ним ускладнень; флеботромбоз, тромбофлебіт, поверхневий перифлебіт; післяопераційний варикозний флебіт, ускладнення після хірургічного видалення підшкірної вени ноги; травми та забиті місця; інфільтрати та локалізовані набряки, підшкірні гематоми; травми та розтягнення м'язово-сухожильних та капсуло-зв'язочних структур, а саме:

- безпека застосування (не ін'єкційний препарат, а гель для втирання в шкіру);
- дана лікарська форма забезпечує доставку лікарської речовини (гепарину) саме туди, де це потрібно (до уражених ділянок), при цьому обмежується загальний вплив гепарину на організм і різко знижується ймовірність випадків серйозної побічної дії (до поодиноких нетяжких випадків, та вкрай малої ймовірності зареєстрованих серйозних небажаних реакцій), саме ця лікарська форма дозволяє випускати на ринок даний препарат як безрецептурний лікарський засіб.

У порівнянні з лікарською формою «мазь» (або «крем» /на жировій основі) – досягається більша біологічна доступність, швидкість локального проникнення, та, відповідно, більша ефективність при тих самих концентраціях активної речовини. Гелева основа набагато краще доставляє діючу речовину в глибокі шари шкіри⁽⁴⁾. Доведено, що при однаковій вихідній концентрації гепарину в формі мазі через шкіру проникає менше 6% діючої речовини, в той час як для гелевої форми - більше 10%. Надходження гепарину в м'які тканини відбувається дозозалежно. Так, при вихідній кількості гепарину в гелі 300 МО / г підшкірної клітковини досягає лише 0,9 МО / г діючої речовини. Збільшення концентрації гепарину до 1000 МО / г (саме стільки міститься у ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування) призводить до підвищення його рівня в підшкірній клітковині до 7,2 МО / г.⁽⁴⁾

Крім того, слід зазначити на відміну від лікарських засобів у формі мазі, гель швидко всмоктується, практично не залишаючи плям на одязі, що робить його зручним для повсякденного вжитку і підвищує рівень прихильності до лікування.

Гепарин для зовнішнього застосування у формі гелю виявився незамінним у спортивній медицині та реабілітації після травм, - досягається виражене підвищення мікроциркуляції крові у тканинах, відповідно, різко покращується обмін речовин, та досягається більш швидке і повне одужання. При правильному застосуванні, в комплексному лікуванні наслідків травми, покращення (до повного одужання та зникнення симптомів) спостерігається у більш, ніж у 90% пацієнтів (які не мають протипоказань, показник також залежить від стану пацієнта).

1. Вікіпедія (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Тромбофлебит>)

2. Вікіпедія (<https://ru.wikipedia.org/wiki/Гепарин>)

3. Vecchio C, Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders : a comprehensive review. *Clin Drug Investig.* 2008;28(10):603-14. (PMID: 18783299)

4. Грубник В.В., Смирнов А.Б. Опыт сочетанного применения Лиотон 1000 геля и Фастум геля для лечения острого тромбофлебита подкожных вен, «Здоров'я України» № 22 (251), листопад 2010

За звітний період не було потреби у проведенні жодних додаткових досліджень, оскільки ЛЮГЕЛЬ 1000 є генеричним лікарським засобом, що наноситься на шкіру і містить таку саму діючу речовину, як і референтний препарат, додаткових ризиків і сигналів з безпеки при застосуванні в межах показань затверджених в інструкції для медичного застосування виявлено не було.

Опубліковані результати досліджень, та одержана власником реєстраційного посвідчення в Україні інформація про випадки побічної дії, дозволяють стверджувати, що інші ризики є мінімальними, відповідають профілю безпеки препарату, який викладений в Інструкції для медичного застосування, а рутинний фармаконагляд – забезпечує належні заходи безпеки, що супроводжують застосування даного лікарського засобу.

VI 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні невідомі дані, що стосуються переваг лікування, які не відомі Заявнику.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Крововиливи і кровотечі у хворих з геморагічним діатезом	<p>Поняття геморагічний діатез об'єднує групи захворювань, при яких спостерігається підвищена схильність до крововиливів та кровотеч. Така ситуація зумовлена тим, що у хворих з геморагічним діатезом кровоносні судини стають надто ламкими, а кров погано згортається.</p> <p>Діючою речовиною препарату ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування, є гепарин. Ця сполука так впливає на кров, що зменшує її здатність до згортання. Таким чином, у хворих з геморагічними діатезами вплив препарату уповільнюючи згортання крові – зумовлює крововиливи та більш тривалі кровотечі, тобто підсилює прояви хвороби.</p> <p>Препарати групи антикоагулянтів прямої дії (такі як гепарин в т.ч.) є протипоказаними при геморагічному діатезі.</p> <p>Перед застосуванням препарату необхідно виключити наявні крововиливи та схильність до кровотеч, переконатися у відсутності діагнозу «геморагічний діатез».</p>	<p>Протипоказання в Інструкції зазначено у розділі «Протипоказання»: ...геморагічний діатез....</p> <p>Схильність до кровотеч.</p> <p>Застереження зазначено у розділі Інструкції до медичного застосування «Особливості застосування»: При наявності у хворого геморагічних симптомів слід ретельно зважити можливість застосування препарату ЛЮГЕЛЬ 1000. Препарат не слід призначати при кровотечах... У разі розладів згортання крові гель не рекомендується наносити на великі ділянки шкіри.</p> <p>Рутинний фармаконагляд.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Крововиливи і кровотечі у хворих з пурпурою	<p>Пурпура – це патологічний стан, що проявляється крововиливами петехіально-плямистого типу у вигляді шкірних геморагій та кровотеч із слизових оболонок: носові, з ясен, шлунково-кишкові, ниркові, кровохаркання, у жінок маткові кровотечі.</p> <p>Оскільки у пацієнтів із захворюванням пурпура наявні розлади згортання крові, а діючою речовиною ЛЮГЕЛЬ 1000 є гепарин, який уповільнює згортання крові, тобто може сприяти більш тривалим крововиливам і кровотечам, як проявам даної патології; тому, рекомендується перед призначенням ЛЮГЕЛЬ 1000, <i>гель для зовнішнього застосування</i>, оцінити всі вже існуючі захворювання, що перебігають із схильністю до кровотеч, та не застосовувати даний лікарський засіб у хворих з пурпурою.</p>	<p>Протипоказання в Інструкції зазначені у розділі «Протипоказання»:.. пурпура....</p> <p>Препарат протипоказаний при пурпурі</p> <p>Застереження зазначено у розділі «Особливості застосування»:</p> <p>При наявності у хворого геморагічних симптомів слід ретельно зважити можливість застосування препарату ЛЮГЕЛЬ 1000. Препарат не слід призначати при кровотечах... У разі розладів згортання крові гель не рекомендується наносити на великі ділянки шкіри</p> <p>Рутинний фармаконагляд.</p>
Крововиливи і кровотечі у хворих з тромбоцитопенією	<p>Тромбоцитопенія – первинна або вторинна (на тлі інших системних захворювань або системних реакцій) патологія кровотворної системи, що проявляється зниженням числа тромбоцитів в крові та крововиливами.</p> <p>Оскільки у хворих з тромбоцитопенією порушені механізми згортання крові через дефіцит тромбоцитів (клітин крові, що утворюють тромб та вивільнюють фактори, які беруть участь у згортанні крові), а діючою речовиною ЛЮГЕЛЬ 1000 є гепарин, який уповільнює згортання крові, тобто може підслити виразність крововиливів і кровотеч як проявів даної патології, тому рекомендується перед призначенням препарату, оцінити всі вже існуючі захворювання, що перебігають із</p>	<p>Наведено в Інструкції до медичного застосування у розділі «Протипоказання»:тромбоцитопенія....</p> <p>Застереження зазначено у розділі Інструкції до медичного застосування «Особливості застосування»:</p> <p>При наявності у хворого геморагічних симптомів слід ретельно зважити можливість застосування препарату ЛЮГЕЛЬ 1000. Препарат не слід призначати при кровотечах... У разі розладів згортання крові гель не рекомендується наносити на великі ділянки шкіри.</p> <p>Рутинний фармаконагляд.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	<p>схильністю до кровотеч, та не застосовувати даний лікарський засіб при тромбоцитопенії.</p> <p>Тому, з метою знизити ризик ймовірності посилення кровотеч і крововиливів, як проявів хвороби, при застосуванні препарату у хворих із тромбоцитопенією, за наявності діагнозу «тромбоцитопенія» застосування препарату є протипоказаним.</p>	
<p>Алергічні реакції у хворих з підвищеною чутливістю до гепарину або до інших компонентів препарату</p>	<p>Повідомлялося, що при застосуванні препарату в окремих випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, такі як почервоніння, свербіж та припухлість шкіри, відчуття печіння, шкірний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, геморагії, іноді – виникнення невеликих пустул, пухирців або пухирів, що швидко минають після припинення застосування препарату. При нанесенні на великі ділянки шкіри можливі системні побічні реакції.</p> <p>У розділі «Особливості застосування» надано попередження:</p> <p>У якості допоміжних речовин лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат, тому його не можна застосовувати хворим з алергією на парабени.</p> <p>Отже, для пацієнтів, у яких виникали чи виникли уперше реакції підвищеної чутливості при прийомі активної чи одної з допоміжних речовин препарату, застосування препарату є протипоказаним.</p> <p>Для запобігання виникнення алергічних реакцій у хворих з відомою підвищеною чутливістю до гепарину, або до інших компонентів препарату в Інструкції до медичного застосування у розділі «Протипоказання» наведено:</p>	<p>Протипоказання в Інструкції зазначено у розділі «Протипоказання»:</p> <p>Підвищена чутливість до гепарину або до інших компонентів препарату</p> <p>У розділі «Особливості застосування» надано попередження:</p> <p>У якості допоміжних речовин лікарський засіб містить метилпарагідроксибензоат, тому його не можна застосовувати хворим з алергією на парабени.</p> <p>Рутинний фармаконагляд.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	Підвищена чутливість до гепарину або до інших компонентів препарату.	
Крововиливи і кровотечі у хворих з гемофілією	Оскільки гемофілія – є уродженою хворобою із порушенням окремих механізмів згортання крові (дефіцит/дефект факторів згортання крові), що може проявлятися кровотечами і крововиливами, а діючою речовиною ЛЮГЕЛЬ 1000 є гепарин, який уповільнює згортання крові, тобто підсилює прояви даної патології, рекомендується перед призначенням препарату, оцінити всі вже існуючі захворювання, що перебігають із схильністю до кровотеч, та не застосовувати даний лікарський засіб для пацієнтів, у яких наявна гемофілія. Пацієнти з діагнозом гемофілія перебувають під наглядом лікаря. При захворюванні гемофілії антикоагулянти прямої дії протипоказані.	Належні застереження наведено в Інструкції до медичного застосування у розділі «Протипоказання»:гемофілія... Застереження зазначено у розділі Інструкції до медичного застосування «Особливості застосування»: При наявності у хворого геморагічних симптомів слід ретельно зважити можливість застосування препарату ЛЮГЕЛЬ 1000. Препарат не слід призначати при кровотечах... У разі розладів згортання крові гель не рекомендується наносити на великі ділянки шкіри. Рутинний фармаконагляд.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Поширення інфекції у хворих з відкритими ранами/ інфікованими ділянками шкіри	Існує теоретична імовірність що при нанесенні препарату на відкриті та/або інфіковані рани може спричинити розповсюдження інфекції через кров. Це зумовлено тим, що через збільшення проникності капілярів на локальних ділянках відкритих/або інфікованих ран, гепарин (для зовнішнього застосування) шляхом підсилення мікроциркуляції у таких капілярах може сприяти поширенню інфекції. Тому в Інструкції зазначено у розділі «Протипоказання» зазначено що нанесення гелю на відкриті та/або інфіковані рани протипоказане.
Тромбоваскулярні ускладнення через можливість відокремлення часточок вже існуючого тромбу від венозної стінки при неправильному нанесенні/втиранні у шкіру препарату у хворих з флебітом	Існує теоретична імовірність відокремлення часточок вже існуючого тромбу від венозної стінки при неправильному нанесенні/втиранні у шкіру препарату у хворих із флебітом (флебіт – це патологічний стан запалення стінки вени, з внутрішньої поверхні якої часто утворюються

Ризик	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
	<p>мікрозгустки крові – тромби). Щоб зменшити ймовірність ускладнень, які можуть бути спровоковані через неправильне нанесення (втирання у шкіру) препарату у хворих з флебітом надано інформацію лікарям і пацієнтам про ризики застосування ЛЗ ЛЮГЕЛЬ 1000 в Інструкції до медичного застосування у розділі «Особливості застосування»:</p> <p>У випадку лікування флебіту цей лікарський засіб не слід втирати у шкіру.</p>
<p>Посилення проявів небажаних ефектів лікарських засобів місцевої дії, що містять тетрациклін, гідрокортизон, саліцилову кислоту, антикоагулянти при одночасному застосуванні з препаратом</p>	<p>Існує ймовірність посилення проявів небажаних ефектів лікарських засобів місцевої дії, що містять тетрациклін, гідрокортизон, саліцилову кислоту, антикоагулянти при одночасному застосуванні з препаратом.</p> <p>З метою зменшити ймовірність ризику посилення прояву небажаних ефектів у хворих, які отримують засоби місцевої дії, що містять тетрациклін, гідрокортизон, не слід їх застосовувати разом з терапією ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування.</p> <p>Попередження надано у інструкції для медичного застосування в розділі «Взаємодії лікарських засобів»:</p> <p>Не слід застосовувати препарат разом з лікарськими засобами для місцевого застосування, наприклад, з препаратами, що містять тетрациклін, гідрокортизон тощо.</p> <p>Рутинний фармакогляд.</p>

ВІДСУТНЯ (НЕДОСТАТНЯ) ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Використання для лікування дітей та підлітків (до 18 років)</p>	<p>Внаслідок обмеженого досвіду застосування препарат не слід призначати дітям</p>
<p>Вплив під час вагітності та грудного вигодовування</p>	<p>Дані щодо застосування препарату у період вагітності або годування груддю відсутні.</p>

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

Для лікарського засобу ЛЮГЕЛЬ 1000, гель для зовнішнього застосування, є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи з безпеки що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не пропонуються.

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

Не прийнятно.