

## **Резюме плану управління ризиками**

**Клофазимін, таблетки по 100 мг\***

Виробник: Маклеодс Фармасьютикалз Лімітед

Дата: 16 січня 2020

## **Частина VI: Резюме плану управління ризиками**

### **Резюме плану управління ризиками для таблеток Клофазиміну 100 мг\***

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для таблеток Клофазиміну 100 мг\*. ПУР деталізує важливі ризики таблеток Клофазиміну 100 мг\*, як ці ризики можна мінімізувати та як буде отримано більше інформації про таблетки Клофазиміну 100 мг\* та невизначеності (відсутні дані).

Коротка характеристика препарату (SmPC), інформація про продукт та Інструкція з медичного застосування до таблеток Клофазиміну 100 мг\* містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як таблетки Клофазиміну 100 мг\* слід використовувати. Важливі нові проблеми або зміни до поточних, будуть включені в оновлений ПУР до таблеток Клофазиміну 100 мг\*.

### **I. Лікарський засіб та для чого його використовують**

Клофазимін призначається в комбінації з іншими антитуберкульозними засобами для лікування туберкульозу спричиненого *Mycobacterium tuberculosis*.

Також призначають як антибактеріальний лікарський засіб другого покоління якщо антибіотики першого покоління малоефективні через резистентність або толерантність.

Препарат містить в якості активної речовини Клофазимін і приймається перорально.

### **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом та діяльність з метою мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики таблеток Клофазиміну 100\* мг разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків викладено нижче.

Заходами мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути:

- Конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання, в інструкції для медичного застосування та Короткій характеристиці продукту, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важлива порада щодо упаковки лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки - кількість лікарського засобу в упаковці підібрана таким чином, щоб гарантувати, що ліки застосовуються правильно;
- Юридичний статус ліків - спосіб призначення ліків пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати, ці ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання таблеток Клофазиміну 100 мг\* ще не доступна, вона вказана в розділі «відсутня інформація» нижче.

## **II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливі ризики таблеток Клофазиміну 100 мг\* - це ризики, що потребують спеціального управління ризиками, діяльність щодо подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб міг використовуватися безпечно. Важливі ризики можна розглядати як виявлені або потенційні. Виявлені ризики – це проблеми, стосовно яких є достатньо доказів зв'язку із застосуванням таблеток Клофазиміну 100 мг\*. Потенційні ризики - це проблеми, щодо яких можливий зв'язок із застосуванням цього препарату на основі наявних даних, але це підтвердження ще не встановлено і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, якої на сьогодні немає і потребує збору (наприклад, при тривалому застосуванні ліків).

<b>Зведена таблиця стосовно безпеки</b>	
<b>Важливі виявлені ризики</b>	• Серйозні шлунково-кишкові проблеми

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Torsades de Pointes з подовженням інтервалу QT</li> <li>• Зміна кольору рідини шкіри і тіла та інші реакції шкіри</li> <li>• Психологічні ефекти зміни кольору шкіри</li> </ul>
<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кишкова непрохідність через відкладення Клофазиміну в кишечнику</li> </ul>
<b>Важлива інформація, що відсутня</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування під час вагітності на фертильності</li> <li>• Передозування</li> </ul>

## II.B Короткий зміст важливих ризиків

Серйозні шлунково-кишкові проблеми	
<b>Докази зв'язку ризику з ліками</b>	Невідомо
<b>Фактори ризику та групи ризику</b>	Невідомо
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	<p>3 <u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u> Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «Спосіб застосування та дози», Клофазимін слід приймати під час їжі, щоб уникнути розладу шлунку та поліпшити всмоктування.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Особливості застосування</b>»: <u>Обструкція черевної порожнини та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту:</u> Клофазимін може накопичуватися у різних органах у вигляді кристалів, включаючи мезентеріальні лімфовузли та гістіоцити біля власної пластинки слизової оболонки кишки, селезінки та печінки. Відкладення на слизовій оболонці кишечника може призвести до кишкової непрохідності, що може вимагати дослідницької лапаротомії. Повідомлялося про інфаркт селезінки, шлунково-кишкові кровотечі та смерть. Якщо пацієнт скаржиться на біль у животі, нудоту, блювоту або діарею, необхідно розпочати відповідні медичні дослідження та розглянути можливість припинення прийому препарату.</p> <p><u>Допоміжні речовини:</u> Клофазимін також містить бетадекс (циклодекстрин). У високих дозах циклодекстрини можуть спричинити оборотну діарею та збільшити сліпу</p>

кишку у тварин. Важливо враховувати внесок допоміжних речовин від усіх ліків, які приймає пацієнт.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Побічні реакції»:**

Рідше зустрічаються такі реакції: непрохідність кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, анорексія, запор, втрата ваги, гепатит, жовтяниця, еозинофільний ентерит, збільшення печінки.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Особливості застосування»:**

Необхідно бути особливо обережними, якщо під час лікування клофазиміном виникають болі в животі або шлунку, сильна нудота, блювота, судоми або печіння. Можливо, доведеться вивчити причину цих наслідків та прийняти рішення про зміну ліків. Якщо щось із зазначеного вище стосується пацієнта, то необхідно негайно повідомити про це свого лікаря.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Спосіб застосування та дози»:**

Клофазимін слід приймати під час їжі. Це може зменшити неприємний ефект деяких побічних реакцій (розлад шлунку). Таблетку слід приймати з водою і ковтати цілою.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Побічні реакції»:**

Можливі серйозні побічні ефекти: Необхідно негайно повідомити свого лікаря, якщо з'являються симптоми кривавого або чорного стільця або діареї, сильної нудоти, блювоти, болю в животі або шлунку, спазмів, печіння або болю в животі (шлунку), спричинених запаленням печінки.

Найчастіші побічні ефекти: біль у животі або шлунку, діарея, нудота, блювота, шлунково-кишкова непереносимість.

Рідкі побічні ефекти: непрохідність кишечника, запор, запалення та пошкодження тонкої кишки, спричинені певними типами білих кров'яних тілець (еозинофілів).

	<i>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</i> відсутні.
<b>Torsades de Pointes з подовженням інтервалу QT</b>	
<b>Докази зв'язку ризику з ліками</b>	Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Особливості застосування»:</b> <u>Подовження інтервалу QT:</u> Повідомлялося про випадки Torsade de Pointes з подовженням інтервалу QT у пацієнтів, які отримували клофазимін у комбінації з ліками, що подовжують інтервал QT, такими як бедаквілін, деламанід, фторхінолони, ефавіренц та деякі інші антиретровірусні препарати для лікування ВІЛ або азольні противіробкові засоби.
<b>Фактори ризику та групи ризику</b>	Невідомо
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	з <i>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</i> <i>Зв'язок з ризиками:</i> Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Особливості застосування»:</b> <u>Подовження інтервалу QT:</u> Повідомлялося про випадки Torsade de Pointes з подовженням інтервалу QT у пацієнтів, які отримували клофазимін у комбінації з ліками, що подовжують інтервал QT, такими як бедаквілін, деламанід, фторхінолони, ефавіренц та деякі інші антиретровірусні препарати для лікування ВІЛ або азольні противіробкові засоби. Необхідно моніторити ЕКГ у пацієнтів, які одночасно приймають клофазимін та такі ліки, та розглядають можливість припинення прийому клофазиміну, якщо відзначається клінічно значуща шлуночкова аритмія або інтервал QTcF становить 500 мс або більше. Якщо трапляється непритомність, пройдіть ЕКГ для виявлення подовження інтервалу QT. Слід уникати використання комбінації моксифлоксацину з бедахіліном та клофазиміном (три препарати, що сильно подовжують інтервал QT) у схемі лікування туберкульозу.  Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»:</b> <u>Лікарські засоби, що подовжують інтервал QT:</u> Застосування клофазиміну з препаратами, що подовжують інтервал QT, може спричинити адитивне

	<p>подовження інтервалу QT (наприклад, бедаквілін, деламанід, фторхінолони, ефавіренц та деякі інші антиретровірусні засоби для лікування ВІЛ або азольні протигрибкові засоби). Необхідно контролювати ЕКГ на подовження інтервалу QT, коли клофазимін вводять разом з іншими препаратами, які, як відомо, подовжують інтервал QT.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Особливості застосування</b>»:</p> <p><u>При прийомі інших ліків разом з Клофазиміном:</u> Необхідно повідомити свого лікаря про приймання будь-яких ліків, включаючи ліки, що відпускаються без рецепта. Зокрема, необхідно обговорити з лікарем, якщо приймається будь-який із наступних лікарських засобів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• бедаквілін або деламанід (інші методи лікування туберкульозу [ТБ]) фторхінолонові антибіотики, такі як моксифлоксацин або гатифлоксацин (застосовуються для лікування туберкульозу або інших бактеріальних інфекцій)</li> <li>• ефавіренц або інші антиретровірусні препарати для лікування ВІЛ-інфекції</li> <li>• азольні протигрибкові засоби (застосовуються для лікування інфекцій, спричинених грибками або цвіллю)</li> </ul> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</i> відсутні.</p>
<b>Зміна кольору рідини шкіри і тіла та інші реакції шкіри</b>	
<b>Докази зв'язку ризику з ліками</b>	<b>Невідомо</b>
<b>Фактори ризику та групи ризику</b>	<p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Фертильність, вагітність та годування груддю</b>»,</p> <p><u>Вагітність:</u> Клофазимін слід застосовувати вагітним жінкам лише у тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.</p> <p><u>Лактація:</u> Клофазимін може посилити пігментацію шкіри у немовлят, що годуються. Не можна виключати ризик для новонародженого / немовляти. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення / утримання від терапії клофазиміном, беручи</p>

	до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	<p>3 <u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u>  <u>Зв'язок з ризиками:</u></p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Особливості застосування»:</b>  <u>Зміна кольору рідини шкіри і тіла та інші реакції шкіри:</u>  Клофазимін викликає зміну кольору шкіри від помаранчево-рожевого до коричнево-чорного, а також зміна кольору кон'юнктиви, сліз, поту, мокроти, сечі та фекалій. Повідомте пацієнтів, що, швидше за все, відбудеться зміна кольору шкіри, і після закінчення терапії може знадобитися кілька місяців або років, щоб змінити ситуацію. Порадьте пацієнтам уникати сонця та користуватися сильними сонцезахисними кремами.  Інші шкірні реакції, пов'язані з лікуванням клофазиміном, включають іхтіоз, сухість шкіри та свербіж.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Застосування у період вагітності або годування груддю»:</b>  <u>Вагітність:</u> Шкіра немовлят, народжених від вагітних матерів, які отримували клофазимін під час вагітності, пігментується при народженні. Наявні обмежені дані щодо оборотності зміни кольору. На основі попередніх спостережень, забарвлення поступово зникало протягом першого року.  Клофазимін слід застосовувати вагітним жінкам лише у тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.  <u>Лактація:</u> Клофазимін виводиться з грудним молоком, надаючи йому рожевий колір. Клофазимін може посилити пігментацію шкіри у немовлят, що годуються. Не можна виключати ризик для новонародженого / немовляти.  Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення / утримання від лікування клофазиміном, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Побічні реакції»:</b></p>

	<p><u>Поширені наступні реакції:</u> Пігментація від рожевого до коричнево-чорного у 75% до 100% пацієнтів протягом декількох тижнів лікування; іхтіоз і сухість; висипи і свербіж.</p> <p><u>Інші:</u> Зміна кольору сечі, калу, мокротиння та поту.</p> <p><u>Рідше зустрічаються такі реакції:</u> фототоксичність, еритродермія, вугрові висипання та моніліальний хейлоз.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Особливості застосування</b>»:</p> <p><u>Будьте особливо обережні з Клофазиміном:</u> Клофазимін викликає зміну кольору шкіри, очей та рідини в організмі. По можливості уникайте сонця та використовуйте сильні сонцезахисні засоби, щоб захистити шкіру від сонячних променів. Якщо щось із зазначеного вище стосується вас, негайно повідомте про це свого лікаря.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Побічні реакції</b>»:</p> <p><u>Можливо серйозні побічні ефекти:</u> жовтий колір шкіри або очей.</p> <p><u>Найчастіші побічні ефекти:</u> від рожевого до коричнево-чорного кольору шкіри, очей та рідини в організмі (сеча, кал, мокрота, піт) протягом декількох тижнів лікування; суха шкіра, товста луската шкіра; висип; іхтіоз.</p> <p>Рідкі побічні ефекти: реакції схожі на сонячні опіки (після впливу світла); запалення шкіри, що лущитьється, та вугроподібні висипання.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> відсутні.</p>
<b>Психологічні ефекти зміни кольору шкіри</b>	
<b>Докази зв'язку ризику з ліками</b>	Невідомо
<b>Фактори ризику та групи ризику</b>	Невідомо
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	<p>з <u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u> <u>Зв'язок з ризиками:</u></p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Особливості застосування</b>»:</p>

	<p><u>Психологічні ефекти зміни кольору шкіри:</u> Повідомляється, що зміна кольору шкіри внаслідок терапії клофазиміном призводить до депресії та самогубства. Повідомте пацієнтам щодо зміни кольору шкіри та контролюйте під час депресії або суїцидальних намірів під час лікування Клофазиміном.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Побічні реакції</b>»: <u>Наступні реакції зустрічаються рідко:</u> депресія та самогубство, спричинені зміною кольору шкіри.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Побічні реакції</b>»: <u>Можливі серйозні побічні ефекти:</u> Необхідно негайно повідомити лікаря, якщо з'являються симптоми депресії або думки, щоб собі нашкодити.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> відсутні.</p>
<b>Кишкова непрохідність через відкладення Клофазиміну в кишечнику</b>	
<b>Докази зв'язку ризику з ліками</b>	Невідомо
<b>Фактори ризику та групи ризику</b>	Невідомо
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	<p><u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u> <u>Зв'язок з ризиками:</u></p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «<b>Особливості застосування</b>»: <u>Обструкція черевної порожнини та інші побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту:</u> Клофазимін може накопичуватися у різних органах у вигляді кристалів, включаючи мезентеріальні лімфовузли та гістіоцити біля власної пластинки слизової оболонки кишки, селезінки та печінки. Відкладення на слизовій оболонці кишечника може призвести до кишкової непрохідності, що може вимагати дослідницької лапаротомії. Повідомлялося про інфаркт селезінки, шлунково-кишкові кровотечі та смерть. Якщо пацієнт скаржиться на біль у животі, нудоту, блювоту або діарею, необхідно розпочати</p>

	<p>відповідні медичні дослідження та розглянути можливість припинення прийому препарату.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Побічні реакції»:</b>  <u>Поширені наступні реакції:</u> Біль у животі та епігастрії.  <u>Рідше зустрічаються такі реакції:</u> Непрохідність кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, анорексія, запор, втрата ваги, гепатит, жовтяниця, еозинофільний ентерит, збільшення печінки.</p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Побічні реакції»:</b>  <u>Рідкі побічні ефекти:</u> Непрохідність кишечника, втрата апетиту, запор, запалення та зниження ваги тонкої кишки, спричинене певними типами білих кров'яних тілець (еозинофілів).</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> відсутні.</p>
<b>Застосування під час вагітності на фертильності</b>	
<p><b>Заходи мінімізації ризиків</b></p>	<p>з <u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u>  <u>Зв'язок з ризиками:</u></p> <p>Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування <b>«Застосування у період вагітності або годування груддю»:</b>  <u>Жінки дітородного віку:</u> Слід уникати вагітності у жінок, які отримують клофазимін. Під час лікування та протягом щонайменше 4 місяців після припинення лікування Клофазиміном слід вживати відповідні заходи контрацепції.  <u>Вагітність:</u> Не існує достатніх та добре контрольованих досліджень застосування Клофазиміну вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Шкіра немовлят, народжених вагітними матерями, які отримували Клофазимін під час вагітності, пігментується при народженні. Наявні обмежені дані щодо оборотності зміни кольору. На основі попередніх спостережень, забарвлення поступово зникало протягом першого року.</p>

Клофазимін слід застосовувати вагітним жінкам лише у тому випадку, якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.

Годування груддю: Клофазимін виводиться з грудним молоком, надаючи йому рожевий колір. Клофазимін може посилити пігментацію шкіри у немовлят, що годуються. Не можна виключати ризик для новонародженого / немовляти. Потрібно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або припинення / утримання від лікування Клофазиміном, беручи до уваги користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки.

Фертильність: немає даних про вплив Клофазиміну на фертильність чоловіків та жінок.

Дослідження на тваринах вказують на вплив Клофазиміну на фертильність.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Доклінічні дані з безпеки»:**

Токсичність для розмноження: В дослідженні на щурах, які отримували Клофазимін (з 9 тижнів від спарювання до відлучення), 50 мг/кг/день, спостерігалось порушення фертильності у жінок (зменшення кількості потомства та менша частка імплантацій). Немає клінічних даних про фертильність чоловіків.

У дослідженні на щурах із застосуванням 25-разової звичайної дози клофазиміну для людини спостерігалось зменшення кількості потомків та менша кількість імплантацій. Клофазимін не був тератогенним у щурів та мишей при дозі 50 мг/кг/добу або у кроликів при дозі 15 мг/кг/добу. Годуючі миші розвинули збільшення хромосомних аномалій кісткового мозку, пов'язаних із клофазиміном у молоці.

Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування **«Застосування у період вагітності або годування груддю»:**

Вагітність та годування груддю: Необхідно повідомити свого лікаря про вагітність або наміри завагітніти. Лікар може пояснити ризики та переваги лікування для матері та дитини.

	При грудному вигодовуванні дитини, слід обговорити ризики та переваги зі своїм лікарем.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> відсутні.
<b>Передозування</b>	
<b>Заходи мінімізації ризиків</b>	з <u>Постійні заходи з мінімізації ризиків:</u> <u>Зв'язок з ризиками:</u>  Відповідно до розділу інструкції для медичного застосування «Передозування»: відсутні конкретні дані щодо лікування передозування клофазиміном. У разі передозування слід розпочати підтримуюче симптоматичне лікування.  <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> відсутні.

## **П.С Післяреєстраційний план розвитку**

### **П.С.1 Дослідження, які є умовами реєстраційного посвідчення**

Не існує досліджень, які є умовами реєстраційного посвідчення або конкретними зобов'язаннями стосовно таблеток Клофазиміну 100 мг\*.

### **П.С.2 Інші дослідження в післяреєстраційному плані розвитку**

Немає необхідності в дослідженнях стосовно таблеток Клофазиміну 100 мг\*.

**\*Примітка: Торгова назва в Україні- Клофазимін Маклеодс 100.**