

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
Для лікарського засобу МІКАФУНГІН-ВІСТА,
порошок для концентрату для розчину для інфузій,
по 50 мг та 100 мг
(Micafungin)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1 Лікування інвазивного кандидозу.

При певних умовах грибки *Candida* проникають в кров та розповсюджуються в різні органи, внаслідок чого розвиваються тяжкі грибкові інфекції.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 1995 році грибковими інфекціями страждало близько 20 % населення планети, на початок ХХІ сторіччя показник виріс вдвічі, характерне масове розповсюдження грибкових інфекцій.

В США 46 000 випадків щорічно. За результатами Національного центру статистики охорони здоров'я США, відмічено зростання смерті від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень). Частіше хворіють люди старше 60 років.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, хвороби крові, СНІД, опікова хвороба, хвороби нирок, суглобів, цукровий діабет, хірургічні операції на органах черевної порожнини; захворювання шлунко-кишкового тракту.

Фактори ризику – лікування гормонами, протипухлинними ліками, антибіотиками; променева терапія; пересадка органів; протезування; гемодіаліз; катетери (венозні, сечові); наркоманія; СНІД; недоношені діти; обширні опіки; операції на органах черевної порожнини.

Лікування: протигрибкові препарати.

Показання до застосування №2. Лікування кандидозу стравоходу у пацієнтів, яким необхідна внутрішньовенна антимікотична терапія.

Кандидоз стравоходу є проявом вісцерального кандидозу, займає чільне місце серед інфекційних уражень стравоходу. В останні роки простежується тенденція до наростання частоти кандидозу стравоходу, особливо у пацієнтів з порушенням імунітету. Кандидоз стравоходу зустрічається у 0,7-1,5% хворих на гастроентерологічний профіль.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, хвороби крові, СНІД, опікова хвороба, хвороби нирок, суглобів, цукровий діабет, хірургічні операції на органах черевної порожнини; захворювання шлунко-кишкового тракту.

Фактори ризику – лікування гормонами, протипухлинними ліками, антибіотиками; променева терапія; пересадка органів; протезування; гемодіаліз; катетери (венозні, сечові); наркоманія; СНІД; недоношені діти; обширні опіки; операції на органах черевної порожнини.

Лікування: протигрибкові препарати.

Показання до застосування №3. Профілактика кандидозу у пацієнтів, яким проводиться алогенна трансплантація гематопоетичних стовбурових клітин або у яких прогнозується нейтропенія (кількість нейтрофілів < 500 клітин на 1 мкл) протягом 10 або більше днів.

Гемопоетичні стовбурові клітини - це незрілі клітини, з яких утворюються клітини крові. Ці клітини знаходяться в кістковому мозку, крові. При лікуванні протираковими препаратами або опроміненням ці клітини руйнуються, тому після лікування хворим пересаджують донорські стовбурові клітини, які потрапляють в кістковий мозок та починають виробляти нові клітини. При трансплантації часто приєднуються грибкові інфекції.

Щорічно в світі виконується 40 – 50 000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин. В США за останні 30 років 1 мільйон пацієнтів отримали лікування власними стовбуровими клітинами. В 2012 р. Європейська асоціація з трансплантації кісткового мозку оголосила про мільйонного пацієнта, якому була здійснена трансплантація стовбурових клітин периферичної крові.

Частота грибкових інфекцій після трансплантації - 10% та вище.

Супутні захворювання – злоякісні хвороби крові, злоякісні захворювання, аутоімунні захворювання, хвороби нервової системи, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту, нирок.

Фактори ризику – застосування гормонів, антибіотиків, протипухлинних препаратів; наявність венозних катетерів; захворювання шлунково-кишкового тракту,

Лікування – протигрибкові препарати.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Проведено три великі дослідження мікафунгіну для лікування інвазивного кандидозу. У відкритому мультицентровому дослідженні (Ostrosky-Zeichner L. та співавтори, 2005) мікафунгін застосовувався як препарат порятунку у 148 хворих з кандидемією. Учасники отримували мікафунгін у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими протигрибковими препаратами. Загалом сприятливий результат було досягнуто у 83% пацієнтів.

В іншому рандомізованому дослідженні (Kuse E.R. та співавтори, 2007) за участю 531 пацієнта порівнювали мікафунгін 100 мг на добу та ліпосомальний амфотерицин В 3 мг/кг 1 раз на добу для лікування кандидемії та інвазивного кандидозу. Лікування було успішним у 74% хворих у групі мікафунгіну і у 70% - у групі ліпосомального амфотерицину В. Авторами був зроблений висновок, що мікафунгін не менш ефективний, ніж ліпосомальний амфотерицин В.

Метою ще одного дослідження (Parras P.G. та співавтори 2007) було порівняння ефективності мікафунгіну у двох різних дозах (100 та 150 мг на добу) та каспофунгіну у стандартній дозі (50 мг на добу). Частота успішного лікування становила 72; 76 та 71% при застосуванні каспофунгіну та мікафунгіну 100 та 150 мг/добу відповідно.

Дослідження F. Queinoz-Telles та співавтори (2008) включало 30 пацієнтів з інвазивною кандидозною інфекцією (15 з них недоношені) віком до 2 років, які отримали щонайменше 1 дозу мікафунгіну. Жоден із учасників дослідження не мав нейтропенії та не зазнав трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). *Candida albicans*, *Candida parapsylosis* і *Candida tropicalis* були найпоширенішими збудниками в обох групах. Найчастішою локалізацією інфекції була кров – у 93% пацієнтів. Середня добова доза мікафунгіну та тривалість лікування були зрівняні у доношених і недоношених пацієнтів. У цілому лікування було ефективним у 73% пацієнтів. У більшості пацієнтів досягнута повна мікологічна ерадикація.

У дослідження J.A. van Burik та співавтори (2004) були включені 5 доношених пацієнтів молодших 2 років без нейтропенії, які перенесли алогенну ТГСК. Середня добова доза мікафунгіну становила $0,99 \pm 0,02$ мг/кг маси тіла, тривалість лікування – 33,6 днів. Профілактика мікафунгіном після проведеної алогенної ТГСК була успішною.

Профілактика. Мікафунгін був більш ефективним, ніж флуконазол, у профілактиці інвазивних грибкових інфекцій у групи пацієнтів з високим ризиком розвитку системної грибової інфекції (пацієнти, яким проводиться трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, у рандомізованому, подвійному сліпому, мультицентровому дослідженні). Ефективність лікування визначалася як відсутність доведеної, ймовірної або підозрюваної системної грибової інфекції до кінця терапії і відсутність доведеної або передбачуваної системної грибової інфекції до кінця дослідження. У більшості пацієнтів (882) спостерігалася нейтропенія на початку дослідження. Нейтропенія зберігалася в середньому 13 днів. Мікафунгін застосовували у фіксованій добовій дозі 50 мг (1,0 мг/кг), флуконазол – у дозі 400 мг (8 мг/кг)..

Показник ефективності лікування статистично істотно вище для мікафунгін, ніж для флуконазолу (1,6 % проти 2,4 % проривних інфекцій). Проривні *Aspergillus* інфекції спостерігалися у 1 проти 7 пацієнтів, а доведені або ймовірні прориви *Candida* інфекції спостерігалися у 4 проти 2 пацієнтів у групах мікафунгін та флуконазолу відповідно. Інші проривні інфекції були викликані *Fusarium* (1 і 2 пацієнти відповідно) і *Zygomycetes* (1 і 0 пацієнтів відповідно). Характер і частота побічних реакцій були подібними між групами лікування.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

-

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію.	У пацієнтів, які застосовували мікафунгін, спостерігалися рідкісні випадки гемолізу, включаючи гострий внутрішньосудинний гемоліз чи гемолітичну анемію.	За пацієнтами, в яких розвинулися клінічні або лабораторні прояви гемолізу при застосуванні мікафунгін, необхідно ретельно спостерігати для виявлення ознак погіршення їх стану, а перед можливим продовженням лікування необхідно оцінити співвідношення ризик/користь.
Реакції з боку печінки.	Лікування мікафунгін може супроводжуватися значним погіршенням функції печінки (збільшення рівня АЛТ, АСТ або загального білірубину більш ніж у 3 рази понад верхню межу норми) як у здорових добровольців, так і у хворих. В окремих випадках відзначається більш тяжка дисфункція печінки, гепатит або печінкова недостатність із летальним	При вирішенні питання щодо застосування лікарського засобу Мікафунгін-Віста слід брати до уваги потенційний ризик виникнення пухлин печінки. Таким чином, Мікафунгін-Вісту застосовують тільки тоді, коли інші протигрибкові засоби застосовувати не можна. Під час лікування мікафунгін необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної

	наслідком. Діти віком до 1 року більше схильні до уражень печінки.	регенерації і з огляду на можливе утворення пухлини в печінці, при виявленні значного або персистуючого підвищення рівня АЛТ/АСТ рекомендується відміна препарату. Лікування мікафунгіном необхідно проводити, ретельно зважуючи співвідношення ризику і користі, особливо для пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки або хронічними захворюваннями печінки, що являють собою передпухлинні стани, такі як виражений фіброз печінки, цироз, вірусний гепатит, хвороби печінки в немовлят або вроджені ферментопатії, а також у разі одночасного застосування препаратів, що чинять гепатотоксичну і/або генотоксичну дію.
Реакції з боку нирок.	Мікафунгін може спричинити ниркові ускладнення, ниркову недостатність і аномальні лабораторні показники функції нирок.	Слід спостерігати за клінічними проявами порушення функції нирок при застосуванні Мікафунгіну-Віста. Необхідно забезпечити ретельний моніторинг функції нирок, та при необхідності застосувати необхідне лікування.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини.	У щурів після лікування, що тривало 3 місяці або довше, спостерігалось утворення осередків змінених гепатоцитів (FAH) і печінково-клітинних пухлин. Можливий поріг утворення пухлин у щурів знаходиться приблизно в діапазоні клінічної експозиції. Значущість цього факту при лікуванні людей не можна виключати. Під час лікування мікафунгіном необхідний ретельний моніторинг функції печінки. Для того щоб звести до мінімуму ризик адаптивної регенерації і з огляду на можливе утворення пухлини в печінці, при виявленні значного або персистуючого підвищення рівня АЛТ/АСТ рекомендується відміна препарату. Лікування мікафунгіном необхідно проводити, ретельно зважуючи співвідношення ризику і користі, особливо для пацієнтів з тяжким

	порушенням функції печінки або хронічними захворюваннями печінки, що являють собою передпухлинні стани, такі як виражений фіброз печінки, цироз, вірусний гепатит, хвороби печінки в немовлят або вроджені ферментопатії, а також у разі одночасного застосування препаратів, що чинять гепатотоксичну і/або генотоксичну дію.
Розвиток резистентних штамів.	Як і для всіх протимікробних лікарських засобів, повідомлялося про випадки зниженої чутливості та резистентності, перехресна резистентність з іншими ехінокандінами не може бути виключена. Слід дотримуватись офіційних настанов щодо застосування протигрибкових лікарських засобів. Проби для визначення грибкових культур та інші релевантні лабораторні дослідження (включаючи гістопатологічні) потрібно проводити до початку лікування.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

-

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

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ - Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньо-судинну коагуляцію.

Заходи з мінімізації ризику «Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньо-судинну коагуляцію».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику «Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньо-судинну коагуляцію».*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) з регуляторним органом.
2. Публікація Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) за регіонами.
4. Розповсюдження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик гемолітичних явищ, включаючи дисеміновану внутрішньо-судинну коагуляцію при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг та 100 мг та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА), що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ - Реакції з боку печінки.

Заходи з мінімізації ризику «Реакції з боку печінки».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику «Реакції з боку печінки».*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) з регуляторним органом.
2. Публікація Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) за регіонами.
4. Розповсюдження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення побічних реакцій з боку печінки при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг та 100 мг та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА), що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ - Реакції з боку нирок.

Заходи з мінімізації ризику «Реакції з боку нирок».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику* «Реакції з боку нирок».

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) з регуляторним органом.
2. Публікація Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) за регіонами.
4. Розповсюдження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА) безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення побічних реакцій з боку нирок при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг та 100 мг та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА), що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини.

Заходи з мінімізації ризику: «Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику утворення пухлин печінки.*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА) з приводу ризику утворення пухлин печінки при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг та 100 мг з регуляторним органом.

2. Публікація Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА) на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА) за регіонами.
4. Розповсюдження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА) безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик утворення пухлин печінки при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 50 мг та 100 мг та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін(МІКАФУНГІН-ВІСТА), що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

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

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини»:

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА)	Виявлення та ефективна мінімізація ризиків: -гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію; -реакції з боку печінки; -реакції з боку нирок; - значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини при застосуванні ЛЗ МІКАФУНГІН-ВІСТА, порошок для концентрату для розчину для	-Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію. -Реакції з боку печінки. -Реакції з боку нирок. -Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

	інфузій, по 50 мг та 100 мг			
--	--------------------------------	--	--	--

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.2	26.09.2022	<p>-Гемолітичні явища, включаючи дисеміновану внутрішньо-судинну коагуляцію.</p> <p>-Реакції з боку печінки.</p> <p>-Реакції з боку нирок.</p> <p>-Значущість утворення пухлин печінки у щурів при лікуванні людини.</p>	<p>Впровадження додаткових заходів мінімізації ризиків: Підготовка та розповсюдження Чек-листа для лікаря, який призначає мікафунгін (МІКАФУНГІН-ВІСТА).</p> <p>Внесення відповідної інформації у ЧАСТИНА III, ЧАСТИНА V, ЧАСТИНА VI, Додаток 10, Додаток 11, Додаток 12.</p>