

ЕЛЕМЕНТИ ДЛЯ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СЕЛЛСЕПТ® (МОФЕТИЛ МІКОФЕНОЛАТ)

Огляд епідеміології захворювання

Трансплантація органів є методом вибору при лікуванні термінальної стадії захворювання органів. За оцінками, у 2014 р. у світі було проведено 119873 трансплантації органів [<http://www.transplant-observatory.org>].

Успішна трансплантація покращує якість життя і зменшує смертність. Успішність трансплантації залежить від ефективної імуносупресії (пригнічення імунної системи) з метою попередження первинного відторгнення гомологічного трансплантата і з метою збереження його функції. Імуносупресивна терапія складається з індукційної та підтримувальної фаз. Імуносупресивні препарати застосовуються у комбінації. Індукційна терапія розпочинається до або під час операції та включає в себе біологічні антитіла, інгібітори кальциневрину, антиметаболіти або антипроліферативні препарати і кортикостероїди (CSs). Підтримувальна імуносупресія зазвичай складається з трьох компонентів, інгібітору кальциневрину, антипроліферативного препарату або антиметаболіту, такого як азатіоприн (AZA) або мофетилу мікофенолат (MMF) і CS. Як правило, необхідна пожиттєва імуносупресія, оскільки припинення лікування може призвести до відторгнення органу.

У клінічних протоколах лікування при трансплантації нирок [1,2,3], печінки [4,5] і серця [6] мофетилу мікофенолат (MMF) зазначений як компонент, що широко використовується, або 'стандарт' імуносупресивного лікування.

Резюме ефективності лікування

- Лікарський засіб (ЛЗ) СЕЛЛСЕПТ® був таким же ефективним, як і азатіоприн, і більш ефективним, ніж плацебо, у попередженні відторгнення трансплантованих нирок через шість місяців. У дітей, яким проводилася трансплантація нирки, частота відторгнення була подібною до такої у дорослих, які отримували ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®, і меншою за таку, що спостерігалася в інших дослідженнях у дітей, які не отримували ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®.
- В дослідженні трансплантації серця приблизно у 38 % дорослих пацієнтів, які отримували ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®, і у пацієнтів, які отримували азатіоприн, через шість місяців спостерігалася відторгнення трансплантату.
- Після трансплантації печінки у 38% дорослих пацієнтів, які отримували ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®, спостерігалася відторгнення нової печінки через шість місяців, у порівнянні із 48% пацієнтів, які отримували азатіоприн, однак кількість пацієнтів, які втратили новий орган через рік було подібним у двох групах (приблизно 4%).

Невідомі дані щодо ефективності лікування. Дані щодо трансплантації серця і печінки у дітей відсутні. Наявні обмежені дані з безпеки та ефективності у дітей віком до 2 років. Цих даних недостатньо для надання рекомендацій щодо дозування, і тому застосування препарату цієї віковій групі не рекомендоване.

Резюме проблем безпеки

Важливі виявлені ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Гематопоетична цитопенія і пов'язані з нею інфекції та кровотечі</p>	<p>Анемія, істинна еритроцитарна аплазія, лейкопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія спостерігалися при лікуванні мікофенолатом мофетилу. Надлишкове пригнічення імунної системи може призводити до збільшення сприйнятливості до інфекцій, включаючи опортуністичні інфекції, інфекції з летальним наслідком і сепсис. Такі інфекції включають реактивацію латентних вірусних інфекцій, таких як гепатит В або гепатит С, або інфекцій, спричинених поліомавірусами. У пацієнтів, які отримували лікування мікофенолатом мофетилу, повідомляли про випадки прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), асоційованої з вірусом Джона-Каннінгема (JC), іноді з летальним наслідком. ВК-вірус асоційована нефропатія спостерігалася під час застосування мікофенолату мофетилу у пацієнтів після трансплантації нирок. Часто повідомлялося про наступні інфекції: кандидоз шкіри та слизових оболонок, цитомегаловірусна (ЦМВ) вірусемія/синдром, і простий герпес. Також повідомлялося про серйозні, загрозливі для життя інфекції, такі як менінгіт, інфекційний ендокардит і ПМЛ. Асоційовані кровотечі:</p>	<p>Управління ризиком цих явищ здійснюється у першу чергу шляхом належного моніторингу пацієнтів лікарем, профілактичної протиінфекційної терапії та за допомогою корекції дози кожного імуносупресивного препарату. Клінічний аналіз крові слід проводити щотижнево протягом першого місяця, двічі на місяць протягом другого і третього місяців лікування, після цього – кожного місяця протягом першого року.</p>

	<p>застосування мікофенолату мофетилу асоціювалося зі збільшенням частоти кровотеч, вторинних до тромбоцитопенії або пов'язаних з побічними явищами з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нечасті випадки утворення виразок і перфорації.</p>	
<p>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи утворення виразок, кровотечі</p>	<p>Загалом, під час клінічних досліджень найбільш часто повідомлюваними побічними явищами з боку травної системи були: діарея, запор, нудота, диспепсія, блювання і кандидоз слизової оболонки ротової порожнини. Частота несприятливих ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту, при яких необхідне зниження дози (або рідше – припинення лікування), варіювала від 5% до 20% у пацієнтів після трансплантації нирок і серця. У дітей спостерігалася тенденція до більшої частоти побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, ніж у дорослих. Більшість побічних явищ з боку шлунково-кишкового тракту виникали протягом перших 6 місяців післяопераційної фази, коли концентрація мікофенолової кислоти (МФК) у плазмі крові є найвищою.</p>	<p>ЛЗ СЕЛЛСЕПТ® слід застосовувати з обережністю пацієнтам із захворюваннями травної системи в активній фазі.</p>
<p>Гіперчутливість</p>	<p>Може існувати ризик гіперчутливості до мікофенолату мофетилу, мікофенолової кислоти або будь-яких компонентів препарату.</p>	<p>Мікофенолат мофетилу протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до мікофенолату мофетилу, МФК або будь-якого компоненту препарату. Мікофенолат мофетилу для внутрішньовенного введення також протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до полісорбату 80</p>

<p>Взаємодія з іншими лікарськими засобами – препарати, які порушують печінково-кишкову циркуляцію, можуть призводити до зменшення ефективності мікофенолату мофетилу</p>	<p>У результаті печінково-кишкової рециркуляції зазвичай спостерігається вторинне підвищення концентрації МФК у плазмі крові через 6 – 12 годин після застосування препарату.</p> <p>Перехід на комбіновану терапію з режимів, що містять імуносупресивні препарати, які порушують печінково-кишкову рециркуляцію МФК, наприклад з циклоспорину на інші препарати, позбавлені цього ефекту, наприклад сіролімус, белатасепт, або навпаки, може призвести до зміни експозиції МФК. Препарати, які порушують кишково-печінковий цикл МФК (наприклад, холестирамін, антибіотики), слід застосовувати з обережністю у зв'язку з тим, що вони можуть зменшувати плазмові рівні та ефективність ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®.</p>	<p>Слід дотримуватися обережності під час одночасного застосування у зв'язку з можливістю зниження ефективності мікофенолату мофетилу.</p>
<p>Несприятливі результати вагітності</p>	<p>Про випадки мимовільних абортів повідомляли у пацієнтів жіночої статі, які отримували мікофенолат мофетилу, переважно під час першого триместру вагітності. У медичній літературі ризик становив від 45 до 49% після експозиції мікофенолату мофетилу, порівняно з повідомленою частотою від 12 до 33% у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, які отримували лікування іншими імуносупресивними засобами. Про вроджені вади розвитку, включаючи множинні вади, повідомляли під час постмаркетингового періоду у дітей, які отримували мікофенолат мофетилу у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами під час вагітності. Ризик вроджених вад розвитку, згідно розрахунків, становить близько 2% живонароджених дітей у</p>	<p>ЛЗ СЕЛЛСЕПТ® протипоказаний під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують високоефективні методи контрацепції. У зв'язку з мутагенним і тератогенним ефектом ЛЗ СЕЛЛСЕПТ® жінкам репродуктивного віку слід використовувати два надійні методи контрацепції одночасно, включаючи щонайменше один високоефективний метод, до початку терапії ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®, під час терапії і протягом шести тижнів після припинення терапії, якщо тільки утримання від статевих контактів не обране у якості методу контрацепції.</p>

	<p>загальній популяції і близько 4 - 5 % у пацієнтів після трансплантації паренхіматозних органів, які отримували лікування іншими імуносупресивними препаратами, крім мікофенолату мофетилу. Про вроджені вади розвитку у дітей, народжених від матерів, які під час вагітності отримували мікофенолат мофетилу, повідомляли у 23-27% живонароджених дітей.</p>	
--	--	--

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому це вважається потенційним ризиком)
Канцерогенність	<p>Післятрансплантаційний лімфопроліферативний синдром (PTLD) або лімфома розвинулася у 0,4 % - 1 % пацієнтів, які отримували мікофенолат мофетилу (2 г або 3 г на добу) у комбінації з іншими імуносупресивними препаратами у ході контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів після трансплантації нирок, серця і печінки, щонайменше через 1 рік. Немеланомна карцинома шкіри спостерігалася у 1,6 % - 3,2 % пацієнтів; інші різновиди злоякісних пухлин виникали у 0,7 % - 2,1 % пацієнтів. Лікування мікофенолатом мофетилу асоціювалося зі співвідношенням ризиків 0,73 (95 % ДІ 0,56 – 0,95; P = 0,02) відносно розвитку злоякісної пухлини протягом періоду подальшого спостереження в ретроспективному когортному дослідженні.</p> <p>Вважається, що ризик онкогенезу після трансплантації щільно корелює із загальною або кумулятивною експозицією імуносупресії, а не із застосуванням будь-якого специфічного препарату.</p>

Відсутня інформація

Немає.

Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для усіх препаратів є Короткі характеристики лікарських засобів (SmPC), в яких для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів системи охорони здоров'я надана детальна інформація щодо застосування препарату, ризиків, а також рекомендації щодо їх мінімізації. Скорочений варіант цієї інформації непрофесійною мовою надається у вигляді інструкції для

медичного застосування лікарського засобу (PL). Заходи у цих документах відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче:

Проблема безпеки: Неприятливі результати вагітності

Заходи з мінімізації ризиків	Лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (ДНРС) після внесення змін до інструкції
Мета і обґрунтування	Після кумулятивного аналізу вроджених вад розвитку, при якому було підтверджено, що мікофенолат є потужним тератогеном для людини, а також відзначено підвищену частоту вроджених вад розвитку і мимовільних абортів, асоційованих з мікофенолатом у порівнянні з іншими лікарськими засобами, перелік основних даних (CDS) було оновлено, і був випущений Лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я (ДНРС) для усіх країн (другий глобальний ДНРС) для того, щоб проінформувати спеціалістів системи охорони здоров'я про важливе повідомлення щодо попередження вагітності при застосуванні ЛЗ СЕЛЛСЕПТ®.
Короткий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків - ключові моменти	Для усіх країн був випущений ДНРС (схвалений у країнах ЄС 22 жовтня 2015 р. і випущений для інших країн 3 листопада 2015 р.), який містив опис ризику мимовільних абортів і вроджених вад розвитку з повідомленою частотою, а також рекомендації щодо тестів на вагітність і контрацепції.

План післяреєстраційного розвитку

План післяреєстраційного розвитку для ЛЗ СЕЛЛСЕПТ® відсутній.

Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовне.

Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни у плані управління ризиками з часом

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментар
	На момент реєстрації дд/мм/рррр	Виявлені ризики Потенційні ризики Відсутня інформація	
Версія 1.0	3 вересня 2014 р.	----	----

Версія 2.0	3 листопада 2015 р.	<p>Була змінена класифікація попередніх проблем безпеки, пов'язаних із взаємодією з іншими лікарськими засобами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Взаємодія з іншими лікарськими засобами: препарати, які порушують кишково-шлункову циркуляцію, можуть призвести до зменшення ефективності мікофенолату мофетилу, класифіковані як важливий виявлений ризик. <p>Наступні класифіковані як потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • взаємодія з іншими лікарськими засобами – ризик активації живих вакцин • взаємодія з іншими лікарськими засобами – відсутність ефекту будь-якої вакцинації • взаємодія з іншими лікарськими засобами – потенційна взаємодія з азатиоприном, що призводить до збільшення пригнічення кісткового мозку <p>Інформація оновлена щодо проблеми безпеки “несприятливі результати вагітності”, яке є важливим виявленим ризиком.</p>	Текст узгоджений з переліком основних даних версії 12.0
------------	---------------------	--	---

Посилання

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. Am J Transplant. 2009 ;9 Suppl 3:S1-155.
2. Kälble T., Alcaraz A., Budde K. et al. Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2010.
3. Clinical Practice Guidelines. Post-operative Care of the Kidney Transplant Recipient UK Renal Association 5th Edition Final Version 2011.
4. British Transplantation Society Guidelines for Liver Transplantation for Patients with Non-Alcoholic Steato-Hepatitis. First Edition 2011.
5. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-Term Management of the Successful Adult Liver Transplant: 2012 Practice Guideline By The American Association for the Study of Liver Diseases and The American Society of Transplantation. Liver Transpl. 2013;19(1):3-26.
6. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010; 29(8): 914-56.