

Частина VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме Плану управління ризиками для препарату ІМУРАН (Азатиоприн)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для препарату ІМУРАН. В ПУРі наведена детальна інформація щодо важливих ризиків препарату ІМУРАН, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні препарату ІМУРАН (відсутня інформація)

В Короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та інструкції для медичного застосування (ІМЗ) наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування препарату ІМУРАН.

I. Лікарський засіб та для чого він застосовується

ІМУРАН зареєстрований як імуносупресивний антиметаболіт (див. КХЛЗ для повного тексту показань). Він містить азатиоприн в якості діючої речовини і застосовується перорально (таблетки) чи внутрішньовенно (ін'єкції).

II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу та заходи з мінімізації або подальшого опису ризиків

Нижче зазначені важливі ризики застосування препарату ІМУРАН, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків препарату ІМУРАН.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в ІМЗ для медичних працівників та пацієнтів
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу
- Затверджений розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно
- Рецептурний статус препарату – спосіб, яким препарат розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка РОЗБ, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування препарату ІМУРАН ще є недоступною, вона вказана в розділі «відсутня інформація» нижче

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики при застосуванні препарату ІМУРАН – це ризики, для яких

необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування препарату . Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням препарату ІМУРАН. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу)

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз • Гепатотоксичність • Взаємодія з інгібіторами ксантиноксидази • Мієлосупресія • Новоутворення • Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Дефіцит інозинтрифосфатпірофосфатази (ІТФ-ази) • Застосування у період вагітності
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Застосування при ювенільному хронічному артриті (ЮХА), системному червоному вовчаку (СЧВ), дерматоміозиті та вузликовому поліартеріїті у дітей • Застосування у людей літнього віку • Мутагенність

II.B Резюме важливих ризиків

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (HLH)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	У післяреєстраційних даних та літературних оглядах надано взаємозв'язок між застосуванням азатиоприну та HLH
Фактори ризику та групи ризику	Вторинний HLH часто діагностують у пацієнтів літнього віку. Він може бути пов'язаний з вакцинацією, вірусними інфекціями, такими як вірус Епштейна-Барра, вірусом ЦМВ або герпесу, та іншими фоновими захворюваннями, переважно аутоімунними розладами, такими як ЗЗК та рак.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.4. та 4.8. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»

Гепатотоксичність	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Літературні огляди
Фактори ризику та групи ризику	<p>Ураження печінки відбувається двома шляхами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гострому ідіосинкразичному медикаментозному ураженню печінки • (ii) вузликовій регенеративній гіперплазії. <p>Перша може бути або холестатичною (білірубін та лужна фосфатаза підвищені непропорційно порівняно з трансаміназами), або гепатоцелюлярною (трансамінази підвищені непропорційно). Вузликоса регенеративна гіперплазія, мабуть, характерна виключно для пацієнтів з ЗЗК та реципієнтів трансплантатів органів і може виникати після кількох років терапії азатіоприном. На відміну від цього, інші форми тіопурин-індукованого ураження печінки найчастіше виникають протягом перших кількох місяців терапії і зазвичай повністю проходять після відміни азатіоприну.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Розділ 4.2 та 4.8. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»</p> <p>Розділ 4.4. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Особливості застосування»</p>

Взаємодія з інгібіторами ксантиноксидази	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Звіт Medsafe (https://medsafe.govt.nz/profs/puarticles/azathioprine.htm)
Фактори ризику та групи ризику	Точні оцінки НЯ, що пов'язані із взаємодією між азатіоприном та інгібіторами ксантиноксидази, відсутні. Тим не менш, показання алопуринолу включають подагру та інші гіперурикемічні стани. Спочатку препарат був розроблений для посилення терапевтичного ефекту тіопуринових препаратів. Інгібування ксантиноксидази і тим самим зниження катаболізму азатіоприну до неактивної тіооцтової кислоти посилює метаболізм шляхом активації до тіогуанінових нуклеотидів (ТГН). Однак у звичайній клінічній практиці комбінація азатіоприну та алопуринолу відносно протипоказана через ризик токсичності, що пов'язана з ТГН.

Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.4 та 4.5. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»
-----------------------------	---

Міелосупресія

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	У післяреєстраційних даних та літературних оглядах надано взаємозв'язок між застосуванням азатіоприну та міелосупресією.
Фактори ризику та групи ризику	Як і очікується при застосуванні імунодепресантів, основним небажаним явищем, пов'язаним із застосуванням препарату, є пригнічення кісткового мозку (рідко), яке зазвичай призводить до лейкопенії (дуже часто), рідше до тромбоцитопенії (часто) та ще рідше до панцитопенії (рідко).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.4, 4.5, та 5.2. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»

Новоутворення

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	PSUR 2010N110000_00 (HSTCL), Література та нинішній післяреєстраційний досвід
Фактори ризику та групи ризику	Точні оцінки частоти новоутворень, пов'язаних із застосуванням азатіоприну, недоступні через відсутність контрольованих клінічних досліджень, що оцінюють безпеку азатіоприну. Тим не менш, значний післяреєстраційний досвід застосування азатіоприну дозволив зробити наступні оцінки частоти новоутворень, пов'язаних із застосуванням азатіоприну, як зазначено в ПОДЗ: <ul style="list-style-type: none"> Рідко: новоутворення, включаючи лімфопроліферативні розлади, рак шкіри (меланома та інші види), саркоми (Капоші та інші види), рак шийки матки in situ, гострий мієлолейкоз та мієлодисплазія (інколи асоційовані з хромосомними аберациями). Дуже рідко: печінково-селезінкова Т-клітинна лімфома
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.8. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Побічні реакції»

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Національна Організація Орфанних Захворювань (NORD) (2015) NIH Національний Інститут Неврологічних Захворювань та Інсульту (2018)
Фактори ризику та групи ризику	ПМЛ є рідкісним і часто летальним вірусними захворюванням, що характеризується прогресуючим ушкодженням або запаленням білої речовини головного мозку у кількох місцях. Вірус JC переноситься більшістю (85%) людей і є нешкідливим, за винятком людей з ослабленим імунним захистом. ПМЛ зустрічається приблизно в одного з 200 000 людей. За оцінками, щорічно у США та Європі (разом) ПМЛ розвивається у 4000 людей.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.4. та 4.8. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»

Дефіцит інозинтрифосфатпірофосфатази (ІТФ-ази)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Найявні докази з літературних джерел
Фактори ризику та групи ризику	Дефіцит інозинтрифосфатпірофосфатази (ІТФ-ази) призводить до доброякісного накопичення інозинового нуклеотиду ІТФ. 6-МП активується через проміжний продукт 6-тіо-ІМП, і у пацієнтів з дефіцитом ІТФ-ази може накопичуватися потенційно токсичний 6-тіо-ІМП. Спостерігалися такі НЯ як лейкопенія, підвищення рівня печінкових ферментів, панкреатит, грипopodobні симптоми.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.5. та 5.2 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»

Застосування у період вагітності	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Післяреєстраційний досвід та літературні огляди
Фактори ризику та групи ризику	Кількість досліджень, де вивчають фармакокінетичні ефекти азатіоприну у період вагітності, обмежена, проте трансплацентарна та трансамніотична передача азатіоприну та його метаболітів від матері до плода, як було показано, відбувається у вагітних жінок протягом 150-360 хвилин після перорального застосування 35S азатіоприну, кров плода містить від 64 до 93% радіоактивності крові матері, при цьому переважним метаболітом була тіоурова кислота (48-63%).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.6. та 5.3 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»

Застосування при ювенільному хронічному артриті (ЮХА), системному червоному вовчаку (СЧВ), дерматоміозиті та вузликовому поліартеріїті у дітей

Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.2. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Спосіб застосування та дози»
-----------------------------	---

Мутагенність

Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ 4.2. та 5.3. КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»
-----------------------------	---

II.C План післяреєстраційної розробки

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Немає досліджень, які є умовами реєстрації препарату ІМУРАН або специфічних зобов'язань щодо даного препарату

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Дослідження, що необхідно провести для препарату ІМУРАН, відсутні