

Частина VI: Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками для препарату Ланвіс (тіогуанін)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Ланвіс. У ПУР надається детальна інформація про важливі ризики застосування препарату Ланвіс, про те, як ці ризики можна мінімізувати, і те, як буде отримуватися більше інформації про ризики та невизначені дані (відсутня інформація) щодо застосування препарату Ланвіс.

У короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ), інструкції для медичного застосування (ІМЗ)¹ препарату Ланвіс та його листку-вкладиші надається важлива інформація для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати Ланвіс.

I. Препарат, і для чого його застосовують

Ланвіс призначений для лікування гострого мієлобластного лейкозу та гострого лімфобластного лейкозу (повний перелік показань - див. КХЛЗ). Він містить тіогуанін у якості діючої речовини і застосовується перорально (через рот).

II. Ризики, пов'язані з препаратом, та заходи з мінімізації або подальшого опису ризиків

Нижче наведені важливі ризики застосування препарату Ланвіс, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані заходи для отримання додаткової інформації про ризики застосування препарату Ланвіс.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, в листку-вкладиші та КХЛЗ, адресована пацієнтам та медичним працівникам;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

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

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важливої інформації, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Ланвіс, ще немає, вона зазначена нижче у розділі «відсутня інформація».

¹ Лікарський засіб Ланвіс слід застосовувати відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженій в Україні

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливими ризиками застосування препарату Ланвіс є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було безпечно приймати. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням препарату Ланвіс. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і потребує збирання (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Мієлотоксичність Некротизуючий коліт Гепатотоксичність (у тому числі венооклюзивне захворювання та портальна гіпертензія (ПГ))
Важливі потенційні ризики	Немеланомні злоякісні новоутворення шкіри Тератогенність
Відсутня інформація	Застосування під час годування груддю

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: мієлотоксичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Мієлотоксичність є одним з найбільш поширених ризиків, пов'язаних з лікуванням тіогуаніном. Вона є очікуваним наслідком фармакологічної дії препарату і поряд з гепатотоксичністю є головним дозообмежувальним побічним ефектом. Мієлотоксичність може підвищити ризик виникнення у пацієнта серцево-судинних захворювань, інфекцій і може вимагати інших допоміжних заходів, окрім припинення лікування тіогуаніном, таких як переливання крові. Зв'язок між дефіцитом тіопуринметилтрансферази (ТПМТ) та мутаціями гену нудікс гідролази 15 (NUDT15) і відповідно підвищеним ризиком розвитку гематологічних побічних ефектів або мієлосупресії добре описаний. Застереження щодо ТПМТ були наведені у маркуванні для тіогуаніну протягом багатьох років, і застереження щодо мутації гену NUDT15 було предметом рекомендації Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC) щодо стандартного застереження для інших тіопуринів.
Фактори ризику і групи ризику	- пацієнти, у яких є дефіцит ТПМТ або мутації гену NUDT15;

	- одночасне застосування з препаратами, які пригнічують ТПМТ, такими як олсалазин, месалазин або сульфасалазин.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.8 КХЛЗ і розділ 4.4 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування», в яких міститься рекомендація проводити моніторинг показників крові (відповідний текст у розділах 2 і 4 листка-вкладиша). Розділ 4.4 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Особливості застосування», в якому описані особливі групи пацієнтів, які мають ризик підвищеної чутливості до мієлотоксичності.

Важливий ідентифікований ризик: некротизуючий коліт	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Відмирання або некроз будь-якої частини товстої кишки (кишечника) спричиняє значний ризик виникнення тяжкої септичної інфекції у пацієнта. Хоча даних щодо некротизуючого коліту та тіогуаніну мало, існує зв'язок між імуносупресією та некрозом кишечника. Цей ризик вимагає подальшого моніторингу за допомогою рутинного фармаконагляду, щоб додатково описати ризик і встановити, чи існують якісь фактори ризику або групи ризику, у яких слід уникати застосування тіогуаніну.
Фактори ризику і групи ризику	Даних щодо цього ризику для встановлення факторів ризику або груп ризику недостатньо.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.8 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Побічні реакції» і розділ 4 листка-вкладиша.

Важливий ідентифікований ризик: гепатотоксичність (у тому числі венооклюзивне захворювання та портальна гіпертензія)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Зв'язок між тіогуаніном і венооклюзивним захворюванням печінки однозначний і добре описаний в літературі у тварин і людини. Розвиток венооклюзивного захворювання в ряді досліджень призвів до передчасного припинення лікування і переходу на інші препарати з меншою гепатотоксичністю. Розвиток ПГ у дітей зі стандартним ризиком гострого лімфобластного лейкозу спостерігався як ускладнення на пізній стадії при повторному або тривалому застосуванні препарату у підгрупі пацієнтів у рандомізованому дослідженні з препаратом порівняння (меркаптопурин) в якості контролю із середньою тривалістю подальшого

	спостереження 7 років. ПГ у групі порівняння не спостерігалася.
Фактори ризику і групи ризику	<ul style="list-style-type: none"> - дослідження на тваринах показали, що розвиток венооклюзивного захворювання залежить від дози; - пацієнти чоловічої статі: згідно з дослідженнями, опублікованими у літературі, серед пацієнтів, у яких спостерігається гепатотоксичність, обумовлена лікуванням тіогуаніном, переважають чоловіки.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Розділ 4.8 КХЛЗ і розділ 4.4 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування», в яких міститься рекомендація проводити моніторинг функції печінки (відповідний текст у розділі 4 листка-вкладиша).</p>

Важливий ідентифікований ризик: немеланомні злоякісні новоутворення шкіри	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Основа цього ризику була добре описана в доклінічних дослідженнях і була описана у людей, які застосовували тіопурини, що вказує на те, що це класовий ризик.
Фактори ризику і групи ризику	Специфічні фактори ризику або групи ризику не описані.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Розділ 4.4 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Особливості застосування», в якому міститься рекомендація уникати впливу сонячного світла (відповідний текст у розділі 2 листка-вкладиша).</p>

Важливий потенційний ризик: тератогенність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У дослідженнях на тваринах було показано, що тіогуанін є тератогенним, однак його тератогенний потенціал у людей не досліджували. Незважаючи на наявність повідомлень про безпечне застосування тіогуаніну під час вагітності, були повідомлення, які свідчать про те, що тіогуанін є потенційно тератогенним. З огляду на його мутагенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних сполук, можливо, що тіогуанін може спричинити вроджені дефекти у дітей пацієнтів, які отримували препарат.
Фактори ризику і групи ризику	Існують обмежені дані щодо специфічних факторів ризику або груп ризику для пацієнтів, які отримують тіогуанін, однак слід враховувати загальні фактори ризику, такі як пізній вік матері, експозиція в першому триместрі, вживання тютюну та алкоголю, вплив сонячного світла

	та/або випромінювання, злякисні новоутворення у сімейному анамнезі, погане харчування та надмірна вага.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділ 4.6 КХЛЗ, Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю», містить застереження стосовно того, що з огляду на його тератогенні властивості та структурну подібність до відомих тератогенних сполук, слід уникати застосування тіогуаніну під час вагітності, особливо протягом першого триместру, а потенційну небезпеку для плоду слід зважити з очікуваною користю для матері. Крім того, рекомендується застосовувати належні протизаплідні засоби, якщо один із партнерів отримує тіогуанін.

Відсутня інформація: застосування під час годування груддю	
Заходи з мінімізації ризику	Контроль шляхом рутинного фармаконагляду.

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Досліджень, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення або спеціальним зобов'язанням для препарату Ланвіс, немає.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Досліджень, необхідних для препарату Ланвіс, немає.