

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Енварсус (такролімус)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для Енварсус. ПУР детально описує важливі ризики Енварсус, як ці ризики можна мінімізувати, а також яким чином буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) Енварсус.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Енварсус надає важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те, як слід застосовувати Енварсус.

Це резюме ПУР для Енварсус слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про результати оцінки та його коротке резюме, що є частиною Європейського звіту щодо оцінки лікарських засобів (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних будуть включені в оновлений ПУР Енварсус.

### **I. Лікарський засіб та мета його застосування**

Енварсус схвалений для попередження відторгнення алотрансплантата нирок або печінки у дорослих реципієнтів, лікування відторгнення алотрансплантата, резистентного до лікування іншими імуносупресивними лікарськими засобами, у дорослих пацієнтів. Він містить такролімус як діючу речовину і приймається перорально.

Більше інформації про оцінку користі Енварсус можна знайти у звіті EPAR для Енварсус, включаючи його резюме доступною мовою, опубліковано на веб-сайті ЕМА на веб-сторінці лікарського засобу:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002655/human\\_med\\_001779.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002655/human_med_001779.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

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

Важливі ризики Енварсус разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованими дослідженнями, що допоможуть дізнатися більше про ризики Енварсус, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених для Енварсус, можуть включати:

- Конкретну інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовану пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибрано таким чином, щоб забезпечити правильне використання ліків;
- Правовий статус лікарського засобу – категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

Ці заходи разом становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Для Енварсус існують додаткові заходи з мінімізації ризиків, представлені нижче під відповідними важливими ризиками.

Крім цих заходів, постійно здійснюється збір та регулярно аналізується інформація про небажані реакції, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ) для Енварсус, щоб за необхідності вжити негайних заходів.

Ці заходи становлять *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне використання Енварсус, ще недоступна, вона включена, як проблема з безпеки, в розділі «Відсутня інформація» нижче.

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

Важливі ризики – це ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази їх зв'язку із застосуванням лікарського засобу Енварсус. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із застосуванням даного лікарського засобу є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є доведеним і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка наразі не вивчена і яку потрібно зібрати (наприклад, довготривалий прийом лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікарські помилки, що призводять до недостатнього або надмірного впливу препаратів, що містять такролімус, з потенційно серйозними наслідками</li> <li>• Взаємодія з іншими лікарськими засобами, препаратами рослинного походження і мікофенолу мофетиллом (ММ)</li> <li>• Гіпертрофія шлуночків, кардіоміопатії</li> <li>• Застосування під час вагітності</li> <li>• Застосування під час годування груддю</li> <li>• Злоякісні новоутворення</li> <li>• Тяжкі інфекції та реактивація попередньо виявлених інфекцій</li> </ul>
<b>Важливі потенційні ризики</b>	Немає
<b>Відсутня інформація</b>	Немає

## II.B. Резюме важливих ризиків

### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

<b>Важливий ідентифікований ризик: Лікарські помилки, що призводять до недостатнього або надмірного впливу препаратів, що містять такролімус, з потенційно серйозними наслідками</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p><b>Клінічні дослідження:</b> немає лікарських помилок, повідомлених до дати закриття даних.</p> <p><b>Післяреєстраційний досвід:</b> загалом до 31 березня 2018 року було отримано 50 повідомлень. У цих 50 повідомленнях було зареєстровано 52 випадків лікарських помилок, включаючи 8 випадків, оцінених як серйозні і 44 випадки – як несерйозні.</p>

Фактори ризику та групи ризику	Не застосовано
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи Інструкції: «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції»</i> <i>Відпускається за рецептом</i> <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Навчальні матеріали для медичних працівників (МП)</i> <i>Картка застереження для пацієнта</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Взаємодія з іншими лікарськими засобами, препаратами рослинного походження і ММ</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<b>Доклінічні дані:</b> дослідження <i>in vitro</i> на мікросомах печінки щурів та людини виявили, що такролімус інтенсивно метаболізується ферментом CYP3A4 <sup>1</sup> . <b>Клінічні дослідження:</b> до дати закриття даних про випадки лікарських взаємодій не повідомлялося. <b>Післяреєстраційний досвід:</b> загалом до 31 березня 2018 року було отримано 19 випадків, 14 були серйозними, а 5 – несерйозними. Усі 19 випадків були отримані як спонтанні повідомлення, включаючи 8 повідомлень із літературних джерел.
Фактори ризику та групи ризику	Регулюючим фактором біодоступності такролімусу є Р-глікопротеїн (P-gp). P-gp переважно розташований в апікальній мембрані зрілих епітеліальних клітин, а також у гепатоцитах, клітинах ниркових проксимальних каналців, гематоенцефалічному бар'єрі та лейкоцитах. Коли такролімус проходить P-gp і проникає в ентероцит, він метаболізується CYP3A. Далі P-gp перекачує такролімус та його метаболіти в просвіт кишечника, де він транспортується в більш дистальні сегменти кишечника, що містять меншу кількість обох ферментів. На експресію P-gp та CYP3A впливає генетика. У людини P-gp кодується геном ABCB1. Поліморфізм одиничних нуклеотидів (ПОН) 1199G>A та 2677G>T/A, 3435C>T та 1236C>T, незалежно від того, наявні вони як окремі одиниці або зв'язані, значно мінімізує активність P-gp (0–28 %) та призводить до більшої біодоступності такролімусу. На експресію ABCB1 впливає етнічна приналежність. Комбінований гаплотип (2677G>T/A, 3435C>T, 1236C>T) присутній приблизно у 35 % мексикано-американців, 32 % європейців, 27 % американців азійського походження та 5 % афроамериканців. Іншим регулятором генів ABCB1 є прегнан-Х-рецептор (кодується NR1I2). ПОН в гені NR1I2 пов'язаний зі зниженням експресії P-gp у кишечнику. Отже, алелі прегнан-Х-рецептору 7635G>A та 8055T також можуть призвести до більшої біодоступності такролімусу. Тим не менш, ще одним транспортером такролімусу, що впливає на пероральну біодоступність, є OATP-C (кодується SLCO1B1), який специфічно експресується в печінці і бере участь у виділенні такролімусу через жовч. ПОН у гені SLCO1B1 521T>C значно підвищує концентрацію

<sup>1</sup> Stockley's Drug Interactions. (2008). (K. Baxter Ed. 8th ed.). Great Britain: Pharmaceutical Press.

	<p>такролімусу в крові, а ПОН 388A&gt;G значно знижує концентрацію такролімусу в крові.<sup>2</sup></p> <p>У різних пацієнтів присутні наявні значні варіації в експресії та функції CYP3A4 та CYP3A5, що викликається поліморфізмом (ПОН) генів, які кодують ці ферменти. Частота ПОН CYP3A4-392A&gt;G, також відомий як CYP3A4*1B, переважно зустрічається у африканців (приблизно у 50 %). Варіант алеля CYP3A4*1B збільшує експресію CYP3A4 і зменшує концентрацію такролімусу. Інший ПОН, CYP3A4*18B:82266G&gt;A, проявляється лише у азіатів, а також призводить до більш високої експресії CYP3A4. ПОН CYP3A4*22 експресується лише у 5 % представників європеїдної раси і викликає низьку експресію CYP3A4. ПОН CYP3A4*22 у поєднанні з неекспресованим CYP3A5 може легко призвести до вищого за терапевтичний рівня такролімусу, а отже, до підвищення токсичності такролімусу. Рівні експресії CYP3A5*1 або *3 можуть значно впливати на метаболізм такролімусу і можуть бути важливішими, ніж поліморфізм CYP3A4. Генотип CYP3A5*1/*1 та CYP3A5*1/*3 (експресори CYP3A5) пов'язаний зі значно нижчими концентраціями такролімусу у крові порівняно з генотипом CYP3A5*3/*3 (неекспресований CYP3A5). Алель CYP3A5*3 також демонструє характерне етнічне різноманіття з частотою алелів приблизно 35 % у афроамериканців, 70 % у азіатів і 95 % у європейців. Крім того, експресія ферментів CYP3A5 може відрізнятися між органами та всередині них. Наприклад, CYP3A5 може бути краще виражений у нирках, ніж у печінці, а в нирках CYP3A5 переважно експресується у каналцях, що метаболізують такролімус та зменшують нефротоксичність. На метаболізм такролімусу в кишечнику може впливати експресія CYP3A5, що впливає на біодоступність, яка може бути приблизно на 50 % нижчою у експресорів CYP3A5 порівняно з неекспресорами CYP3A5.<sup>2</sup></p> <p>Iwasaki та ін. повідомляли, що після перорального введення 1 мг такролімусу здоровим пацієнтам площа під кривою концентрація-час (AUC<sub>0-∞</sub>) була значно вищою у суб'єктів CYP3A5*3/*3, ніж у CYP3A5*1/*1 та CYP3A5*1/*3.<sup>3</sup></p> <p>Фактори, що впливають на концентрацію такролімусу в крові одразу після трансплантації серця та легенів, включають біологічні змінні (наприклад, анемію, переливання крові, гіпоальбумінемію, високий рівень АГФ, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності, низький рівень ліпопротеїнів низької щільності та низький рівень ліпопротеїнів дуже низької щільності) та дисфункцію органів (наприклад, відновлення моторики кишечника, діарея, низький Р-гр (шок, запалення), екстракорпоральна мембранна оксигенація, порушення функції печінки, холестаза та дисфункція нирок). Клінічна нестабільність, особливо на ранній стадії після трансплантації, викликає</p>
--	--

<sup>2</sup> Sikma, M. A., van Maarseveen, E. M., van de Graaf, E. A., Kirkels, J. H., Verhaar, M. C., Donker, D. W., Meulenbelt, J. (2015). Pharmacokinetics and Toxicity of Tacrolimus Early After Heart and Lung Transplantation. *Am J Transplant*, 15(9), 2301-2313. doi: 10.1111/ajt.13309

<sup>3</sup> Iwasaki, K. (2007). Metabolism of tacrolimus (FK506) and recent topics in clinical pharmacokinetics. *Drug Metab Pharmacokinet*, 22(5), 328-335.

	коливання фармакокінетики такролімусу. Спектр клінічних станів, які впливають на фармакокінетику такролімусу, таких як системне запалення, кровотеча та шок, може призвести до більш високих коливань концентрацій такролімусу. <sup>2</sup>
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакокінетика»</i> <i>Відпускається за рецептом</i> <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гіпертрофія шлуночків, кардіоміопатії</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<b>Клінічні дослідження:</b> загалом, у дослідженні STRATO 3003 повідомлялося про 1 серйозний випадок кардіоміопатії. Випадок минув з наслідками. <b>Післяреєстраційний досвід:</b> загалом було отримано 1 серйозний випадок кардіоміопатії від спонтанного повідомлення (наслідок невідомий), та 1 серйозний випадок застійної кардіоміопатії з невирішеним наслідком було отримано з літератури.
Фактори ризику та групи ризику	Більшість випадків були оборотними, при цьому концентрація такролімусу в крові значно перевищувала рекомендовані максимальні рівні. Інші фактори, які спостерігаються для збільшення ризику цих клінічних станів, включають наявні захворювання серця, вживання кортикостероїдів, артеріальну гіпертензію, ниркову або печінкову дисфункцію, інфекції, перенасичення рідиною та набряки.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Особливості застосування», «Побічні реакції»</i> <i>Відпускається за рецептом</i> <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Застосування під час вагітності</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<b>Клінічні дослідження:</b> загалом було зареєстровано 1 повідомлення вагітності та самовільного аборту з дослідження CCD-06235AA1-01. Наслідок повідомлення інформувався як вирішений. <b>Післяреєстраційний досвід:</b> за допомогою стратегії пошуку загалом було зафіксовано 22 випадки. Десять (10) були серйозними, а 12 несерйозними. Про наслідки випадків повідомлялося як «не відновлений/не вирішений» у 6 випадках і невідомий у 16 випадках. Усі ці 22 випадки були отримані із спонтанних повідомлень, у тому числі 9 – з літератури.
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовано
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Застосування у період вагітності або годування груддю»</i>

	<p><i>Відпускається за рецептом</i></p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.</p>
--	--

<b>Важливий ідентифікований ризик: Застосування під час годування груддю</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p><b>Клінічні дослідження:</b> до дати закриття даних повідомлень щодо застосування Енварсус під час годування груддю не було.</p> <p><b>Післяреєстраційний досвід:</b> до дати закриття даних повідомлень щодо застосування Енварсус під час годування груддю не було.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовано
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Застосування у період вагітності або годування груддю»</i></p> <p><i>Відпускається за рецептом</i></p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Злоякісні новоутворення</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<p><b>Клінічні дослідження:</b> загалом було отримано 5 серйозних побічних випадки новоутворень. Три (3) випадки – карциноми базальних клітин, плоскоклітинної карциноми шкіри та раку передміхурової залози – були отримані з дослідження STRATO 3003. В усіх 3 випадках пацієнти одужали. Один (1) випадок саркоми Капоші (відновлений) був отриманий з дослідження CCD-06235AA1-02, а 1 випадок аденоми товстої кишки (не відновлений) з CCD-06235AA1-01.</p> <p>До дати закриття даних не було зареєстровано жодного випадку виникнення вірусу Епштейна-Барр.</p> <p><b>Післяреєстраційний досвід:</b> за допомогою стратегії пошуку загалом було зібрано 49 випадків, розподілених між 36 різними переважними термінами. Сорок чотири (44) з цих випадків були серйозними, а 5 несерйозними. Наслідок випадку повідомлявся як смертельний у 4 випадках, не відновлений/не вирішений у 4 випадках, відновлений/вирішений у 9 випадках, відновлення/вирішення ще тривало у 4 випадках, відновлений/вирішений з наслідками у 1 випадку та невідомий у 27 випадках.</p> <p>Дванадцять (12) з цих випадків були отримані з неінтервенційних досліджень та інших джерел. Тридцять сім (37) з цих випадків були отримані із спонтанних повідомлень, у тому числі 34 з літератури.</p> <p><b>Література:</b> один серйозний випадок лімфопроліферативного розладу, пов'язаний із вірусом Епштейна-Барр, був отриманий з літератури. Наслідок був невідомий.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Загальний ризик розвитку злоякісних пухлин, схоже, пов'язаний з інтенсивністю та тривалістю імуносупресії.</p> <p>Звіти з серії одноцентрових досліджень визначили фактори ризику у невеликих наборах пацієнтів, такі як передтрансплантаційна серонегативність вірусу Епштейна-Барр</p>

	у реципієнта та співіснуюча цитомегаловірусна інфекція <sup>4</sup> . В аналізі багатоцентричних даних реєстру від реципієнтів трансплантату нирок дитячого віку було продемонстровано, що посттрансплантаційні лімфопроліферативні розлади частіше зустрічаються у представників європеїдної раси.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Особливості застосування», «Побічні реакції»</i> <i>Відпускається за рецептом</i> <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Тяжкі інфекції та реактивація попередньо виявлених інфекцій</b>	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	<b>Клінічні дослідження:</b> загалом у клінічних випробуваннях було зібрано 95 повідомлень серйозних випадків інфікування. П'ятдесят шість (56) повідомлень серйозних інфекцій походять з дослідження CCD-06235AA1-01, 4 повідомлень серйозних інфекцій – з дослідження CCD-06235AA1-01, 12 повідомлень серйозних інфекцій – з дослідження DFIDM-1501, 5 повідомлень серйозних інфекцій – з дослідження LCP-Tacro-3004, а 11 повідомлень серйозних інфекцій – з дослідження STRATO 3003. <b>Післяреєстраційний досвід:</b> всього сумарно було зафіксовано 213 серйозних випадків за допомогою стратегії пошуку, що розподілені між 111 різними переважними термінами. Наслідок повідомлявся як смертельний у 25 випадках, не відновлений/не вирішений у 11 випадках, відновлений/вирішений у 87 випадках, відновлення/вирішення ще триває у 17 випадках та невідомий у 73 випадках. 71 з цих випадків було отримано з неінтервенційних досліджень та інших джерел. Сто дев'яносто п'ять (195) випадків були отримані із спонтанних повідомлень, у тому числі 170 – із літератури.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик інфекції для реципієнта в будь-який момент часу після трансплантації залежить від двох факторів: вплив факторів навколишнього середовища на пацієнта та донора органу, включаючи нещодавні, внутрішньолікарняні та віддалені контакти та “чистий стан імуносупресії” пацієнта, включаючи всі фактори, що сприяють ризику інфікування (імуносупресивна терапія [тип, часова послідовність та інтенсивність]), попереднє лікування [хіміотерапія або протимікробні засоби], цілісність слизово-шкірного бар'єру [катетери, системи, дренажі], нейтропенія, лімфопенія, гіпогаммаглобулінемія [часто викликана ліками], технічні ускладнення [пошкодження трансплантата, накопичення рідини, рани], основні імунні дефекти [наприклад генетичні поліморфізми, аутоімунні захворювання], метаболічні стани [уремія, недоїдання, цукровий

<sup>4</sup> Walker, R. C., Paya, C. V., Marshall, W. F., Strickler, J. G., Wiesner, R. H., Velosa, J. A., McGregor, C. G. (1995). Pretransplantation seronegative Epstein-Barr virus status is the primary risk factor for posttransplantation lymphoproliferative disorder in adult heart, lung, and other solid organ transplantations. *J Heart Lung Transplant*, 14(2), 214-221.

	діабет, алкоголізм/цироз, похилий вік], вірусна інфекція [наприклад, віруси герпесу, гепатит В і С, ВІЛ, РСВ, грип]. <sup>5</sup> Холодова ішемія протягом тривалого часу та трансплантація нирки від померлих донорів були важливими факторами ризику інфекцій після трансплантації нирки. <sup>6</sup>
Заходи з мінімізації ризику	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</b> <i>Розділи інструкції: «Особливості застосування», «Побічні реакції»</i> <i>Відпускається за рецептом</i> <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

## **II.C. План післяреєстраційного розвитку**

### ***II.C.1 Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення***

Відсутні дослідження, які є умовами для отримання реєстраційного посвідчення або специфічним зобов'язанням лікарського засобу Енварсус.

### ***II.C.2 Інші дослідження плану післяреєстраційного розвитку***

Дослідження для лікарського засобу Енварсус не потрібні.

<sup>5</sup> Fishman, J. A. (2017). Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant*, 17(4), 856-879. doi: 10.1111/ajt.14208

<sup>6</sup> Sousa, S. R., Galante, N. Z., Barbosa, D. A., & Pestana, J. O. (2010). [Incidence of infectious complications and their risk factors in the first year after renal transplantation]. *J Bras Nefrol*, 32(1), 75-82.