

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу
ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій 4 000 МО/мл
МНН – еритропоетин людини рекомбінантний**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Лікування симптоматичної анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю:

- лікування анемії, пов'язаної з хронічною нирковою недостатністю, у дітей та дорослих на гемодіалізі та дорослих пацієнтів на перитонеальному діалізі;
- лікування тяжкої анемії ниркового походження, що супроводжується клінічними симптомами, у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили гемодіаліз.

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) – синдром, який викликаний необоротною загибеллю нефронів (клітин нирок) внаслідок хронічного захворювання нирок [Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J. *Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol.* 1985 Apr 1;55(8):1037-42.]. З втратою кількості функціонуючих нефронів розвивається анемія. Симптоми анемії включають задишку, слабкість, тахікардію, депресію, втому та інші симптоми, наявність яких значно впливає на якість життя. Анемія присутня у 47 % хворих ХНН, які не отримують діалізу (процесу штучного виведення продуктів життєдіяльності і надлишкової рідини з організму) [Toblli JE, Di Gennaro F. *Switching patients with non-dialysis chronic kidney disease from oral iron to intravenous ferric carboxymaltose: effects on erythropoiesis-stimulating agent requirements, costs, hemoglobin and iron status. PLoS One.* 2015 Apr 30;10(4):e0125528.].

Лікування анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієлоної пухлини, злоякісної лімфоми або множинної мієломи, та пацієнтів з підвищеним ризиком трансфузії, оціненим за загальним станом пацієнта (наприклад, серцево-судинний стан, анемія до початку хіміотерапії).

Приблизно у 60 % хворих на рак, які отримують хіміотерапію, розвивається анемія. Частота анемії найвища у людей, хворих на рак легень (17 %) та гінекологічних онкохворих (65 %), оскільки більшість цих хворих отримують хіміотерапію на основі платини [Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ; American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation.* 2003 Mar 4;107(8):1210-25.]. Еритропоетин зменшує потребу в переливанні крові хворим з анемією, які проходять лікування хіміотерапією, а також покращує якість життя.

Застосування у межах предепозитної програми перед значними хірургічними втручаннями у пацієнтів із помірними проявами анемії (рівень гемоглобіну 10–13 г/дЛ (6,2–8,1 ммоль/л), відсутність залізодефіциту) для полегшення збирання аутологічної крові та зменшення ризику, пов'язаного з використанням алогенних гемотрансфузій, якщо очікувана потреба у крові для переливання

перевищує кількість, яку можна одержати методом аутологічного збирання без застосування епоетину-альфа.

Застосування дорослим пацієнтам із легким та середнім ступенем анемії (гемоглобін у межах 10–13 г/дЛ, при відсутності залізодефіциту) перед проведенням обширних ортопедичних операцій з очікуваним середнім ступенем втрати крові 900–1800 мл для зменшення потреби в алогенних гемотрансфузіях та полегшення відновлення системи еритропоезу.

Частота анемії в передопераційний період коливається від 5 % до 75 % в залежності від досліджуваних груп пацієнтів [Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. *Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004 Apr 5;116 Suppl 7A:58S-69S.*]. Анемія являється незалежним прогностичним фактором післяопераційних ускладнень та смерті [Beattie WS, Karkouti K, Wijeyesundera DN, Tait G. *Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. Anesthesiology. 2009 Mar;110(3):574-81.*; Spahn DR. *Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology. 2010 Aug;113(2):482-95.*; Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, Khreiss M, Dahdaleh FS, Khavandi K, Sfeir PM, Soweid A, Hoballah JJ, Taher AT, Jamali FR. *Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet. 2011 Oct 15;378(9800):1396-407.*]. Розвиток анемії в післяопераційний період підвищує ризик ймовірності переливання крові, а це може призвести до розвитку ускладнень, які пов'язані з переливанням крові, зокрема передачі інфекції.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Було проведено дослідження з метою порівняння ефективності та безпеки епоетин-бета з епоетин-альфа при лікуванні анемії у хворих на гемодіаліз. У клінічне випробування було включено 156 пацієнтів, які отримували епоетин-бета або епоетин-альфа протягом 26 тижнів. Оцінювали середню зміну гемоглобіну (Hb) протягом останніх 4 тижнів лікування та безпеку застосування препаратів. В результаті дослідження було встановлено високу ефективність лікування [Azmandian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, Nasiri AA, Ossareh S, Ezzatzadegan Jahromi S, Sanadgol H, Amini S, Shahvaroughi Farahani A. *Comparing Therapeutic Efficacy and Safety of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in the Treatment of Anemia in End-Stage Renal Disease Hemodialysis Patients. Am J Nephrol. 2018;48(4):251-259.*].

При застосуванні препаратів еритропоетину в дозі 50–150 ОД/кг маси тіла 3 рази на тиждень при онкогематологічних захворюваннях позитивну відповідь одержують у 40–80 % пацієнтів [Henke M, Laszig R, Rübe C, Schäfer U, Haase KD, Schilcher B, Mose S, Beer KT, Burger U, Dougherty C, Frommhold H. *Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2003 Oct 18;362(9392):1255-60.*]. В цілому на епоетин позитивно реагують $\frac{2}{3}$ хворих, ефект настає в середньому через 4 тижні від початку застосування препарату. При лікуванні епоетином рекомендують доводити рівень гемоглобіну до 113 г/л [Cullis JO. *Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. Br J Haematol. 2011 Aug;154(3):289-300.*].

Перший у світовій фармацевтичній практиці біоаналог ЕПО-α – епоетин-α – отримав позитивну оцінку та дозволений до застосування в Європі в 2007 р. згідно з процедурою затвердження Європейської агенції лікарських засобів (European Medicines Agency). Терапевтична ефективність та безпека епоетину-α у пацієнтів з анемією, спричиненою хіміотерапією, доведені у клінічному дослідженні за участю 114 хворих.

Приблизно 30 % дорослих, які перенесли несерцеву операцію, страждають на передопераційну анемію. Передопераційна анемія є фактором ризику смертності та несприятливих наслідків для різних хірургічних спеціальностей і часто є причиною переливання крові. Рекомбінантний людський еритропоетин (rHuEPO) із добавкою заліза часто застосовувався для підвищення передопераційних концентрацій гемоглобіну у пацієнтів, щоб уникнути необхідності переливання крові.

Тривалість передопераційного лікування rHuEPO варіювала в ході досліджень, коливаючись від одного разу на тиждень до щоденного або застосування від 5 до 10 днів. Було включено 12 досліджень (1880 пацієнтів) у кількісний аналіз необхідності переливання еритроцитів після передопераційного лікування rHuEPO + залізо для корекції передопераційної анемії при несерцевій хірургії. Було встановлено високу ефективність лікування, концентрація гемоглобіну суттєво збільшувалася [Kaufner L, von Heymann C, Henkelmann A, Pace NL, Weibel S, Kranke P, Meerpohl JJ, Gill R. Erythropoietin plus iron versus control treatment including placebo or iron for preoperative anaemic adults undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 13;8(8):CD012451].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає доказів, що застосування еритропоетину може негативно впливати під час вагітності та годування груддю, однак немає доказів і безпеки застосування ЛЗ у даній категорії пацієнтів. Тому препарат протипоказаний під час вагітності та годування груддю.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Недокрів'я зі зменшенням кількості попередників червоних кров'яних клітин в кістковому мозку (істинна еритроцитарна аплазія)	Після багатомісячного або багаторічного періоду підшкірного застосування епоетину альфа, переважно у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, існує ризик розвитку істинної еритроцитарної аплазії (PRCA).	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Стан чи захворювання, що виникає внаслідок	Підвищення гемоглобіну на початку лікування еритропоетином може призвести до підвищення кількості	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного

підвищення зсідання крові (тромбоемболічні ускладнення)	тромбоцитів. Також швидкий приріст гемоглобіну пов'язаний з розвитком тромбоемболічних ускладнень, які можуть мати летальні наслідки.	застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Підвищення артеріального тиску (гіпертонія / гіпертонічний криз)	Може розвиватися гіпертонія / гіпертонічний криз, особливо у діалізної та онкологічної груп хворих. Гіпертонія може супроводжуватися енцефалопатією та судинними ускладненнями.	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Мимовільні м'язові скорочення (судоми)	Під час лікування епоетином-альфа пацієнтів з нормальним або пониженим тиском спостерігалися гіпертензивний криз із енцефалопатією та судомами, що вимагають негайної уваги лікаря та інтенсивної медичної допомоги.	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Підвищений ризик смертності	У клінічних дослідженнях спостерігався підвищений ризик смертності та серйозних кардіоваскулярних небажаних реакцій, коли лікарські засоби, що стимулюють еритропоез, застосовували при концентрації гемоглобіну понад 12 г/дл (7,5 ммоль/л).	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Реакції підвищеної чутливості до компонентів препарату (реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції))	У випадку підвищеної чутливості до еритропоетину або інших компонентів лікарського засобу, можуть виникнути реакції гіперчутливості. Це може бути шкірний висип, набряк Квінке або розвиток життєпогрожуючого стану – анафілактичного шоку.	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.
Підвищення концентрації калію в крові (гіперкаліємія)	У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю слід контролювати рівень електролітів у сироватці крові. У разі реєстрації збільшення рівня калію у крові слід розглянути можливість тимчасової відміни препарату до повної корекції стану гіперкаліємії.	Наявність комплексної та зрозумілої інструкції для медичного застосування є ефективним заходом для попередження даного ризику.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Прогресування онкологічних захворювань	Застосування еритропоєтину при лікуванні анемії у онкологічних хворих може призвести до прогресування онкологічного захворювання. Але недостатньо доказів, щоб визначити цей ризик як ідентифікований. На даний момент застосування еритропоєтину рекомендується для покращення якості життя у онкологічних хворих на останній стадії онкологічного процесу.
Нездатність серця забезпечувати належний рівень кровотоку (хронічна серцева недостатність)	Пацієнтам, які підлягають елективній ортопедичній хірургії, але не брали участь у програмі відбору аутологічної крові, застосування епоєтину-альфа протипоказано при тяжких коронарних, периферійно-артеріальних, каротидних або церебрально-судинних захворюваннях, а також при нещодавно перенесеному інфаркті міокарда або інсульті.
Зловживання лікарським засобом	Застосування рекомбінантного еритропоєтину людини у дозах, що перевищують рекомендовані, для підвищення витривалості, збільшеного надходження кисню в організм, а також підвищення здатності організму буферувати молочну кислоту.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період годування груддю	Немає доказів, що застосування еритропоєтину може негативно впливати у період годування груддю, однак немає доказів і безпеки застосування ЛЗ у даній категорії пацієнтів. Тому препарат протипоказаний під час годування груддю.
Застосування у дітей	Безпечність та ефективність застосування препарату дітям віком до 1 місяця не встановлена.

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

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Недокрів'я зі зменшенням кількості попередників червоних кров'яних клітин в кістковому мозку (істинна еритроцитарна аплазія).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку істинної еритроцитарної аплазії при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій.
Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування

препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Стан чи захворювання, що виникає внаслідок підвищення зсідання крові (тромбоемболічні ускладнення).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку тромбоемболічних ускладнень при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Підвищення артеріального тиску (гіпертонія) / гіпертонічний криз

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку гіпертонії / гіпертонічного кризу при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Мимовільні м'язові скорочення (судоми)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку судом при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Підвищений ризик смертності

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність підвищеного ризику смертності при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Реакції підвищеної чутливості до компонентів препарату (реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції)).

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції) при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Підвищення концентрації калію в крові (гіперкаліємія).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку гіперкаліємії при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8: Прогресування онкологічних захворювань.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність прогресування онкологічних захворювань при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9: Нездатність серця забезпечувати належний рівень кровотоку (хронічна серцева недостатність).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку хронічної серцевої недостатності при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Зловживання лікарським засобом.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність зловживання лікарським засобом при застосуванні ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 11: Застосування у період годування груддю.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій у період годування груддю. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 12: Застосування у дітей.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ЕМАВЕЙЛ, розчин для ін'єкцій у дітей. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

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

Не застосовно.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно.