

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЕМАПЛАГ[®], розчин для ін'єкцій МНН – Рекомбінантний тромбопоетин людини 15000 ОД/мл

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Тромбоцитопенія – стан, при якому зменшується кількість клітин, які відповідають за згортання крові, викликаний введенням в організм пацієнта препаратів, що пригнічують розвиток хвороби та руйнують ракові клітини, у пацієнтів із солідною пухлиною.

Солідні пухлини – збірне позначення пухлин, які мають певне місце розташування. Вони можуть бути доброякісними та злоякісними, але частіше, кажучи про них, мають на увазі саме злоякісні пухлини.

У людей, які страждають від розладу, при якому в крові зменшується кількість клітин, що відповідають за згортання крові, спостерігаються небезпечні крововиливи та кровотечі, погано згортається кров. Зниження кількості клітин, які відповідають за згортання крові пов'язане як з їх підвищеним руйнуванням, так і зі зниженим утворенням. Цей розлад, пов'язаний з введенням в організм пацієнта препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини та є значною проблемою, яка виникає щорічно приблизно у 300 тис. людей у всьому світі. Доведено, що ускладнення з боку крові при введенні в організм пацієнта ліків, що пригнічують ріст та руйнують клітини пухлини, зустрічаються у 88 % пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Основні методи лікування: застосування концентрату певного різновиду клітин крові та застосування людського тромбопоетину – речовини, яка стимулює дозрівання та утворення даних клітин крові [Готько В. Ф. *Круглий стіл: «Прихована загроза – тромбоцитопенія, індукована хіміотерапією»* / В. Ф. Готько, С. А. Завізіон. // *Здоров'я України*. – 2018. – С. 434–435.].

Імунна тромбоцитопенія – розлад, при якому певні білкові сполуки в організмі викликають прискорене руйнування клітин, які відповідають за згортання крові, що призводить до їх зменшення та, як наслідок, кровотеч.

Поділяють на первинну та вторинну, що виникає як прояв певних захворювань. Цей розлад може виникати при інфекції – у 59 %, вагітності – у 19 %, стресі – у 15 %, хірургічних втручаннях – у 4 %, фізичному навантаженні – у 2 %, вакцинації – у 1 % хворих. Щороку виявляється 3 випадки даного порушення на 100000 дорослого населення та від 2 до 6 випадків на 100000 дітей. Частота виникнення даного порушення збільшується з віком пацієнтів і незначно вище у жінок, ніж у чоловіків. Більшість пацієнтів з цим розладом також страждають від хронічних інфекцій або захворювань, при яких захисні механізми організму направлені проти клітин, тканин власного організму. Чоловіки хворіють у 5–6 разів рідше за жінок. Частіше цей розлад виявляється в осіб віком від 20 до 40 років – 54% хворих, у віці від 40 до 60 років у 30 %. Лікування: гормонотерапія, операція з видалення селезінки тощо.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність застосування людського тромбопоетину – речовини, яка стимулює

дозрівання та утворення даних клітин крові при зменшенні кількості клітин, які відповідають за згортання крові, внаслідок введення в організм пацієнта препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини, була вивчена у дослідженні за участю 59 пацієнтів з солідними пухлинами. У більшості пацієнтів мінімальний рівень клітин, які відповідають за згортання крові, становив близько $50 \times 10^9/\text{л}$ під час першого курсу застосування препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини. В організмі дорослої людини нормальний вміст, клітин, які відповідають за згортання крові, становить $180\text{--}320 \times 10^9/\text{л}$. Людський тромбопоетин вводили через 6–24 години після препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини, по 300 ОД/кг 1 раз на добу протягом 14 днів [Чистик Т. Рекомбинантний тромбопоетин человека в лечении тромбоцитопении / Тетяна Чистик. // Новости медицины и фармации. – 2016. – №15.].

Було встановлено, що введення людського тромбопоетину, сприяє швидкому відновленню кількості клітин, які відповідають за згортання крові після застосування препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини, підвищуючи кількість клітин згортання крові до $200 \times 10^9/\text{л}$ в період з 15-го по 24-й день після її проведення. Тоді як в пацієнтів, яким не вводили тромбопоетин, цей показник становив $100\text{--}140 \times 10^9/\text{л}$. Також при введенні людського тромбопоетину підвищувався критично знижений рівень клітин, які відповідають за згортання крові, на 34 % і зменшувалась потреба в переливанні концентрату даних клітин після застосування препаратів, що пригнічують та руйнують ракові клітини, у 60 % пацієнтів.

Ефективність застосування людського тромбопоетину також доведена в дослідженні за участю 82 пацієнтів зі станом, при якому зменшується кількість клітин, які відповідають за згортання крові, з рівнем останніх нижче $30 \times 10^9/\text{л}$. Препарат призначали підшкірно 1,0 мкг/кг 1 раз на добу протягом 14 днів.

Було встановлено, що ефективність людського тромбопоетину при даному порушенні становить 85,3 %. Препарат діяв на 3-й день, та через місяць після проведення терапії, рівень клітин, які відповідають за згортання крові, був вище $75 \times 10^9/\text{л}$ [Xia Zhen, Chen Yu, Du Xin, Zhang Min et al. Study on recombinant human thrombopoietin in the treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with Leukemia, 2010, 31(3):190-191.].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Даних щодо підтвердження безпечності застосування людського тромбопоетину, діючої речовини лікарського засобу Емаплаг[®], розчин для ін'єкцій, вагітним та жінкам, які годують груддю, недостатньо.

Належні клінічні дослідження щодо застосування людського тромбопоетину, діючої речовини лікарського засобу Емаплаг[®], розчин для ін'єкцій, у дітей відсутні.

Наявних досліджень недостатньо для характеристики взаємодії людського тромбопоетину, діючої речовини лікарського засобу Емаплаг[®], розчин для ін'єкцій, з іншими препаратами.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості (реакції підвищеної чутливості)	Оскільки лікарський засіб (ЛЗ) Емаплаг® – це препарат, що в якості діючої речовини містить рекомбінантний людський тромбопоетин, речовину, яка стимулює дозрівання та утворення клітин крові, які відповідають за її згортання, при його застосуванні можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості. Також дані реакції можуть виникати на допоміжні речовини препарату. При проведенні клінічних досліджень за участю 311 пацієнтів повідомлялось про випадки підвищеної чутливості (у чотирьох пацієнтів виникала лихоманка, у двох озноб). Наслідки реакцій підвищеної чутливості, алергічних реакцій, що можуть виникати на діючі та допоміжні речовини ЛЗ Емаплаг® можуть бути різними – від повного зникнення будь-яких проявів даних побічних реакцій до розвитку небезпечних для життя станів. При проведенні багатьох досліджень тільки в 1 пацієнта спостерігалась серйозна реакція підвищеної чутливості (так звана анафілактоїдна реакція). Високий ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості та алергії існує в осіб зі спадковою схильністю (якщо в когось з родичів (батьків) раніше виникали дані реакції), та у випадку, коли в пацієнта вже була алергія та підвищена чутливість до ліків або до діючих речовин ЛЗ Емаплаг®. За своєю дією реакції підвищеної чутливості можуть проявлятися	Якщо у пацієнта вже раніше були реакції підвищеної чутливості на тромбопоетин та будь-який інший компонент цього лікарського засобу, або у випадку якщо були раніше інші види алергії перед застосуванням ЛЗ Емаплаг® потрібно повідомити лікаря. При появі будь-яких проявів підвищеної чутливості (лихоманки, ознобу, сильного кашлю, задишки, почервоніння шкіри, погіршення самопочуття) на тромбопоетин, або допоміжні компоненти препарату слід припинити лікування та розпочати необхідні заходи. У разі виникнення анафілактичних, анафілактоїдних реакцій необхідна негайна медична допомога. Перед введенням ЛЗ Емаплаг® потрібно враховувати всі рекомендації щодо його застосування.

	негайно або через деякий час.	
--	-------------------------------	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Ускладнення в судинах, що виникають внаслідок утворення надмірної кількості клітин, які відповідають за згортання крові	Внаслідок лікування ймовірно утворення надмірної кількості клітин, які відповідають за згортання крові, може призвести до ускладнення – гострої закупорки кровоносної судини кров'яним згустком. Передозування або недотримання інструкції щодо застосування лікарського засобу Емаплаг® може призвести до збільшення кількості клітин, які відповідають за згортання крові, і, отже, підвищити ризик гострої закупорки кровоносної судини кров'яним згустком. Наслідки становлять загрозу для життя. Пацієнтам після нещодавно перенесеної гострої закупорки кровоносної судини кров'яним згустком мають підвищений ризик розвитку ускладнень. В організмі дорослої людини нормальний вміст, клітин, які відповідають за згортання крові, становить – 180–320 x 109/л. Для запобігання ризику розвитку тромбоемболії (гостра закупорка (емболія) кровоносної судини тромбом – кров'яним згустком) під час терапії лікарським засобом Емаплаг® рекомендується встановити потрібний в результаті лікування (цільовий) рівень клітин, які відповідають за згортання крові нижче норми. Перед введенням ЛЗ Емаплаг® потрібно враховувати всі рекомендації щодо його застосування. Пацієнтам з тяжкими ураженнями кровоносних судин серця та мозку ЛЗ протипоказаний. Пацієнтам після нещодавно перенесеної гострої закупорки кровоносної судини кров'яним згустком препарат протипоказаний. Під час терапії з застосуванням препарату Емаплаг® необхідно регулярно проводити аналіз крові, як правило, раз на два дні, для відстеження кількості клітин крові, які відповідають за її згортання. Якщо їх кількість досягає потрібного рівня, застосування лікарського засобу Емаплаг® необхідно припинити.
Імуногенність (здатність організму викликати захисну відповідь та призводити до появи білків – речовин, які синтезуються клітинами захисної (імунної) системи)	Згідно з результатами клінічного дослідження лікарського засобу Емаплаг® за участю 74 пацієнтів, у 3 пацієнтів (4 %) були визначені ненейтралізуючі антитіла (речовини (білки), які синтезуються клітинами захисної (імунної) системи та нівелюють дію препарату) до лікарського засобу Емаплаг®. В 3 пацієнтів рівень даних речовин був незначно підвищений. У випадку високої кількості даних

	речовин в організмі лікувальний ефект при застосуванні препарату може бути відсутній. Інших повідомлень про підвищення даних речовин при застосуванні препарату не надходило. Перед введенням ЛЗ Емаплаг® потрібно враховувати всі рекомендації щодо його застосування. ЛЗ Емаплаг® потрібно застосовувати, дотримуючись показів, що зазначені в інструкції для медичного застосування препарату. У пацієнтів зі слабкою реакцією на терапію лікарським засобом Емаплаг® і у яких не можна підтримати відповідь з боку клітин крові, які відповідають за її згортання, потрібно перевірити наявність нейтралізуючих антитіл – (білків) речовин, які синтезуються клітинами захисної (імунної) системи) і мієлофіброзу – важкого захворювання кісткового мозку, що характеризується порушенням кровотворення. Якщо кількість клітин крові, які відповідають за її згортання, не досягає рівня, достатнього для запобігання тяжких кровотеч, то терапію лікарським засобом Емаплаг® слід припинити.
--	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Клінічних даних для підтвердження безпечності застосування лікарського засобу Емаплаг® вагітним та жінкам у період годування груддю недостатньо.
Застосування у дітей	Належні клінічні дослідження щодо застосування людського тромбопоєтину, діючої речовини лікарського засобу Емаплаг®, у дітей відсутні.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами	Наявних досліджень недостатньо для характеристики взаємодії людського тромбопоєтину, діючої речовини лікарського засобу Емаплаг®, з іншими препаратами. Навіть у разі застосування лікарського засобу Емаплаг® пацієнтові слід уникати ситуацій та застосування ліків, які підвищують ризик крововиливу.

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

В інструкції для медичного застосування підзвітного ЛЗ міститься інформація про застосування лікарського засобу, про всі його ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації, окрім ризику імуногенності. Додаткові заходи з мінімізації ризику імуногенності – інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC).

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

Передбачається проведення рутинної діяльності з фармаконагляду, також додаткові заходи з мінімізації ризику імуногенності – інформаційний лист-звернення до медичних працівників (DHPC).

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку.

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.