

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Реміджект (метотрексат)

VI.2 Елементи резюме для громадськості

Метотрексат призначений для лікування:

- активної форми ревматоїдного артриту у дорослих пацієнтів;
- поліартритної тяжкої форми ювенільного (ідіопатичного) артриту у дітей віком від 3 років, у випадку неадекватної реакції на нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП);
- тяжкої форми генералізованого інвалідизуючого псоріазу, особливо у вигляді бляшок, та псоріатичний артрит, у разі неефективності відповідної терапії;
- хвороби Крона легкого та середнього ступеня (як монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами) у дорослих, у разі резистентності або непереносимості тіопуринів.

Реміджект розроблений як генеричний продукт до референтного препарату.

Оскільки Реміджект є генеричним лікарським засобом, його користь та ризики вважаються такими ж, як і у референтного препарату. Додаткові дослідження не потрібні, оскільки Реміджект – генеричний лікарський засіб, який вводиться інфузійним шляхом і містить таку ж діючу речовину, що й референтний препарат.

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) – це хронічне захворювання, що супроводжується набряком суглобів невідомого походження. У більшості пацієнтів РА проявляється лихоманкою, слабкістю та болем у суглобах. Більшість досліджень, проведених у Північній Європі та Північній Америці, оцінюють частоту виникнення цього захворювання на рівні 0,5–1,1 %. Дослідження, проведені в країнах Південної Європи, свідчать про частоту захворювання в межах 0,3–0,7 %. Дослідження, проведені в країнах, що розвиваються, також свідчать про відносно нижчу частоту захворювання (від 0,1 % до 0,5 %). Щорічні показники захворюваності на РА варіюють від 20 до 50 випадків на 100000 осіб у країнах Північної Америки та Північної Європи. Існує лише декілька досліджень з країн Південної Європи, які вказують на відносно нижчий рівень захворюваності.

Хоча причина РА досі не з'ясована, вважається, що вона може включати генетичні та екологічні фактори як механізм розвитку захворювання.

Ювенільний ідіопатичний артрит

Хоча запалення суглобів у дітей (ювенільний ідіопатичний артрит – ЮІА) визначається як запалення суглобів, що починається у віці до 16 років, вік початку захворювання зазвичай значно нижчий, причому найвища частота реєструється у дітей віком від 1 до 3 років. Захворювання частіше спостерігається у жінок.

Загальна поширеність оцінюється в 1–2 випадки на 1000 дітей, а захворюваність становить 1 випадок на 10000. Дослідження, проведене в Німеччині, показало, що рівень поширеності захворювання становить 20 випадків на 100000 населення, а частота захворюваності – 3,5 випадки на 100 000 населення. За оцінками з Норвегії, рівень поширеності становить 148 випадків на 100000 населення, а частота захворюваності – 22 випадки на 100000 населення. Рівень захворюваності на ЮІА в Японії, як повідомляється, є низькою. Смертність,

пов'язану із захворюванням на ЮІА, важко оцінити кількісно, але вона становить менше 1 % у Європі та менше 0,5 % у Північній Америці.

Псоріаз

Екологічні, генетичні та імунологічні фактори відіграють певну роль у розвитку захворювання. Псоріаз найчастіше проявляється на шкірі ліктів, колін, волосистої частини голови, попереку, між стегнами та на кінці статевого члена. У близько 30 % пацієнтів також уражаються суглоби. Загалом на псоріаз хворіє приблизно 2–3 % людей у всьому світі. Псоріаз може початися в будь-якому віці. Приблизно 10–15 % нових випадків виникають у дітей віком до 10 років. Середній вік виникнення захворювання – 28 років.

Псоріаз дещо частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків, проте вважається, що чоловіки мають більшу ймовірність виникнення захворювання очей.

Захворюваність на псоріаз залежить від клімату та генетичної спадковості населення. Він рідше зустрічається в тропіках і у темношкірих людей. Поширеність псоріазу серед афроамериканців становить 1,3 % порівняно з 2,5 % серед білих.

Хвороба Крона

Повідомлялося, що хвороба Крона частіше зустрічається у білошкірих пацієнтів, ніж у чорношкірих, і рідко зустрічається у дітей азійського та латиноамериканського походження.

Частота хвороби Крона у жінок у 1,1–1,8 рази вища, ніж у чоловіків. У педіатричній популяції спостерігається протилежна картина: рівень захворюваності серед хлопчиків більш високий, ніж серед дівчаток (співвідношення хлопчиків і дівчат приблизно 1,6:1).

Вік початку хвороби Крона має два піки: перший пік припадає на вік 15–30 років (пізній підлітковий період і ранній дорослий вік), а другий, переважно у жінок, у віці від 60 до 70 років. Однак більшість випадків починається у віці до 30 років, і приблизно 20–30 % всіх пацієнтів з хворобою Крона діагностують у віці до 20 років.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Метотрексат показаний для лікування активної форми ревматоїдного артриту (запалення суглобів) у дорослих пацієнтів, сильного болю або запалення суглобів невідомого походження у дітей, у випадку недостатньої відповіді на знеболювальні та жарознижувальні препарати (нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)). Також метотрексат застосовується при тяжкій формі висипів з лущенням (псоріаз), який не реагує належним чином на інші форми терапії, такі як фототерапія, ультрафіолетове опромінення (PUVA-терапія) та лікування лікарськими засобами, що містять вітамін А (ретиноїди); і тяжкому псоріатичному артриті у дорослих пацієнтів та при легкому або помірному інфекційному ураженні будь-якої частини шлунково-кишкового тракту (хвороба Крона), як монотерапія, так і в комбінації з кортикостероїдами у випадку непереносимості або резистентності до тіопуринів.

Згідно з літературними даними, опублікованими То Н. і співавторами¹, метотрексат є найважливішим препаратом для лікування ревматоїдного артриту, прийом якого перед

¹ To H., Yoshimatsu H., Tomonari M., Ida H., Tsurumoto T., Tsuji Y., Sonemoto E., Shimasaki N., Koyanagi D., Sasaki H., Ieiri I., Higuchi S., Kawakami A., Ueki Y., Eguchi K. Methotrexate chronotherapy is effective against rheumatoid arthritis. 2011 Apr;28(3):267-74.

сном покращує симптоми артриту. Emery P. і співавтори² зазначають, що покращення стану, а також відсутність прогресування ревматоїдного артриту було досягнуто при комбінованому лікуванні етанерцептом з метотрексатом.

Céspedes-Cruz A. і співавтори³ зазначають, що лікування метотрексатом призводило до значного покращення широкого спектру компонентів якості життя у пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом.

Shaker O.G. і співавтори⁴ зазначають, що метотрексат є більш ефективним, ніж псорален та ультрафіолетове випромінювання типу А для лікування псоріазу.

Uhlen S. і співавтори⁵ зазначають, що метотрексат є ефективним та безпечним у лікуванні хвороби Крона у дітей. Lémann M. і співавтори⁶ дійшли висновку, що існує довгострокова користь від підтримувального лікування метотрексатом у пацієнтів із хронічно активною хворобою Крона, а побічні ефекти зазвичай є лише помірними.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпека та ефективність метотрексату у дітей віком до 3 років не встановлена.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Печінкова недостатність/ гепатотоксичність	Метотрексат може спричинити хронічне ураження печінки (цироз печінки), утворення рубцевої тканини в печінці (фіброз печінки), жирову дегенерацію печінки [всі нечасті – може вражати до 1 на 100 осіб], запалення печінки (гострий гепатит) [рідко – може вражати до 1 на 1000 осіб] та печінкову недостатність [дуже рідко – може вражати до 1 на 10 000 осіб].	Не застосовуйте цей лікарський засіб, якщо ви страждаєте на будь-яке захворювання печінки. Перед початком терапії слід провести перевірку функцій печінки та рівню сироваткового альбуміну (білка в крові). Лікування не слід розпочинати або слід припинити, якщо є будь-які відхилення у показниках функції печінки або біопсії печінки, що наявні або розвиваються під час терапії. Через потенційно токсичний вплив на печінку під час лікування метотрексатом не слід приймати

² Emery P., Breedveld F.C., Hall S., Durez P., Chang D.J., Robertson D., Singh A., Pedersen R.D., Koenig A.S., Freundlich B. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. 2008 Aug 2;372(9636):375-82.

³ Céspedes-Cruz A., Gutiérrez-Suárez R., Pistorio A., Ravelli A., Loy A., Murray K., Gerloni V., Wulffraat N., Oliveira S., Walsh J., CalvoPenadés I., Alpigiani M., Lahdenne P., Saad-Magalhães C., Cortis E., Lepore L., Kimura Y., Wouters C., Martini A., Ruperto N. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. 2008 Mar;67(3):309-14.

⁴ Shaker O.G., Khairallah M., Rasheed H.M., Abdel-Halim R.M., Abuzeid O.M., El Tawdi M.A., El Hadidi H.H., Ashmaui A. Antiangiogenic effect of methotrexate and PUVA on psoriasis. 2013 Nov;67(2):735-42.

⁵ Uhlen S., Belbouab R., Narebski K., Goulet O., Schmitz J., Cézard J.P., Turck D., Ruemmele F.M. Efficacy of methotrexate in pediatric Crohn's disease: a French multicenter study. 2006 Nov;12(11):1053-7.

⁶ Lémann M., Zenjari T., Bouhnik Y., Cosnes J., Mesnard B., Rambaud J.-C., Modigliani R., Cortot A., Colombel J.-F. Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. Volume 95, Issue 7, July 2000, Pages 1730-1734.

		<p>додаткові лікарські засоби, що можуть пошкодити печінку, за винятком випадків, коли в цьому є нагальна потреба. Також слід уникати алкоголю або зменшити кількість його споживання.</p> <p>Негайно повідомте лікаря, якщо у вас з'явилися будь-які з цих симптомів, оскільки вони можуть свідчити про серйозні, потенційно небезпечні для життя побічні ефекти, які потребують невідкладного специфічного лікування.</p>
Ниркова недостатність	<p>Метотрексат може спричинити ураження нирок із такими симптомами, як набряк рук, литок або стоп, зміна частоти сечовипускання, зменшення кількості сечі або її відсутність, що може бути ознаками ниркової недостатності [рідко – може вражати до 1 на 1000 осіб].</p>	<p>Не використовуйте препарат, якщо ви страждаєте на захворювання нирок.</p> <p>Перед початком лікування слід провести дослідження функції нирок.</p> <p>При порушенні функції нирок (наприклад, у людей похилого віку), моніторинг слід проводити частіше.</p> <p>Це особливо стосується випадків одночасного застосування лікарських засобів, які впливають на виведення метотрексату, спричиняють пошкодження нирок (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати) або потенційно можуть призвести до порушення кровотворення.</p> <p>При виникненні будь-яких симптомів негайно повідомте лікаря, оскільки вони можуть вказувати на серйозний, потенційно небезпечний для життя побічний ефект, який потребує термінової відповідної терапії.</p>
Іміносупресія / імунотоксичність	<p>Метотрексат може впливати на імунну систему та на результати імунологічних тестів (дослідження, що проводяться для перевірки імунної системи організму).</p>	<p>Не використовуйте препарат, якщо ви страждаєте на захворювання імунної системи.</p> <p>При виникненні будь-яких симптомів негайно повідомте лікаря, оскільки вони можуть вказувати на серйозний, потенційно небезпечний для життя побічний ефект, який потребує термінової відповідної терапії.</p>

Токсичний вплив на ШКТ	Метотрексат може викликати тяжку діарею, блювання з кров'ю та чорний або смолистий кал; ці симптоми можуть вказувати на рідкісні важкі ускладнення шлунково-кишкового тракту, наприклад, виразки ШКТ. Тяжка кровотеча та розширення товстої кишки можуть спостерігатися приблизно у 1 із 10 000 осіб.	Не використовуйте препарат, якщо ви страждаєте на виразку шлунку або кишечника. При виникненні будь-яких симптомів негайно повідомте лікаря, оскільки вони можуть вказувати на серйозний, потенційно небезпечний для життя побічний ефект, який потребує термінової відповідної терапії.
Легенева токсичність	Метотрексат може викликати сухий непродуктивний кашель, задишку та лихоманку. Запалення легенів (пневмонія) [часто – може вражати до 1 на 10 осіб], фіброз легенів, задишка та бронхіальна астма, накопичення рідини в мішку навколо легенів [рідко – може вражати до 1 на 1000 осіб].	Перед початком терапії слід проводити дослідження функції легенів, якщо необхідно. Пацієнт повинен повідомити лікаря про сухий непродуктивний кашель, задишку і лихоманку при застосуванні метотрексату.
Гематотоксичність	Найбільш значущим небажаним ефектом є пригнічення клітин крові (пригнічення кровотворення). Передозування може вплинути на виробітку клітин крові (гематопоетична система).	Не застосовуйте препарат, якщо ви страждаєте на захворювання крові. Перед початком терапії слід взяти кров для перевірки наявності достатньої кількості клітин крові. Необхідний загальний аналіз крові з диференційним аналізом клітин крові та тромбоцитів. Пригнічення кісткового мозку, спричинене метотрексатом, може виникнути раптово і при нібито безпечних дозах. Будь-яке значне зниження кількості лейкоцитів або тромбоцитів вказує на необхідність негайної відміни лікарського засобу та проведення відповідної підтримуючої терапії. Пацієнтам рекомендовано повідомляти про всі ознаки та симптоми інфекції.
Застосування під час вагітності та лактації	Метотрексат протипоказаний (не рекомендований) під час вагітності. Метотрексат виявляє тератогенну дію у людей (спричинює деформацію плода); повідомлялися випадки загибелі плода	Не застосовуйте препарат, якщо ви вагітні або годуєте груддю. Якщо ви вагітні або годуєте груддю, підозрюєте наявність вагітності або плануєте завагітніти, зверніться за порадою до лікаря або фармацевта перед початком застосування цього препарату.

	та/або вад розвитку плода (аномалії до народження). Метотрексат проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять ризик для немовляти.	Годування груддю слід припинити до та під час лікування. Чоловіки і жінки повинні застосовувати ефективні протизаплідні засоби під час лікування і протягом шести місяців після припинення лікування.
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Лікарські помилки / дозозалежна токсичність	<p>Метотрексат вводиться один раз на тиждень. Розчин метотрексату для ін'єкцій вводять підшкірно. Метотрексат можна вводити внутрішньом'язово (у м'яз), внутрішньовенно (у вену) або підшкірно (під шкіру). При внутрішньом'язовому введенні метотрексату часто можуть спостерігатися місцеві побічні реакції (відчуття печіння) або пошкодження (утворення стерильного абсцесу, руйнування жирової тканини).</p> <p>Оскільки даних про введення препарату внутрішньовенно дітям і підліткам дуже мало, його слід вводити тільки під шкіру або в м'яз.</p> <p>Лікарський засіб повинен вводитися тільки лікарем або медичним працівником під наглядом лікаря. Бажано встановити фіксований день тижня як день ін'єкції.</p> <p>Пацієнта слід чітко проінформувати, що препарат слід вводити один раз на тиждень.</p> <p>У деяких випадках лікар може вирішити провести інструктаж як самостійно вводити цей препарат під шкіру. У такому випадку вам проведуть відповідне навчання. За жодних обставин не намагайтеся робити ін'єкції до того, як пройдете таке навчання.</p>
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	<p>Повідомлялося про енцефалопатію (розлад функцій головного мозку) / лейкоенцефалопатію (особливий розлад білої речовини головного мозку) у онкологічних пацієнтів, які отримували терапію метотрексатом [Невідомо: частоту не можна оцінити з наявних даних].</p> <p>Лікування метотрексатом може викликати побічні реакції з боку центральної нервової системи, такі як втома, запаморочення [нечасто – може вражати до 1 на 100 осіб]. Таким чином, може порушуватися здатність керувати транспортними засобами та/або працювати з механізмами. Також препарат може спричинити знесилення або відчуття оніміння або поколювання в руках і ногах, зміни смаку (металевий присмак), судоми та параліч [дуже рідко – може вражати до 1 на 10 000 осіб].</p>
Випадковий вплив / контакт зі шкірою	Метотрексат не повинен контактувати з поверхнею шкіри або слизових оболонок. У разі забруднення уражену ділянку необхідно негайно промити великою кількістю води.

Застосування у пацієнтів похилого віку	Слід розглянути питання про зниження дози для пацієнтів літнього віку через знижену функцію печінки і нирок, а також зменшенням запасів фолату, що спостерігається з віком.
Безпліддя	Метотрексат впливає на сперматогенез (утворення сперматозоїдів) і оогенез (утворення яйцеклітин) протягом періоду його застосування, що може призвести до зниження фертильності. Ці ефекти, ймовірно, є оборотними після припинення терапії. Оскільки метотрексат може бути генотоксичним (змінювати або пошкоджувати гени), жінкам, які бажають завагітніти, рекомендовано проконсультуватися у центрі генетичного консультування, якщо можливо, ще до початку терапії, а чоловікам рекомендується проконсультуватися щодо можливості консервації сперми перед початком лікування.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування дітьми віком до 3 років	Через недостатність наявних даних щодо застосування метотрексату дітям віком до 3 років, не рекомендується застосовувати його дітям до 3 років. Рутинні заходи з мінімізації ризиків – немає.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів системи охорони здоров'я про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

З огляду на поточний профіль ризику та користі продукту, власник реєстраційного посвідчення не планує подальших дій до тих пір, поки не буде виявлено новий сигнал за допомогою рутинних заходів моніторингу або до тих пір, поки не стануть доступними нові клінічні дані.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

З огляду на поточний профіль ризику та користі продукту, власник реєстраційного посвідчення не планує подальших дій до тих пір, поки не буде виявлено новий сигнал за допомогою рутинних заходів моніторингу або до тих пір, поки не стануть доступними нові клінічні дані.