

Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

dla produktu:

Mykofenolan Mofetylu Accord, 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Mykofenolan Mofetylu Accord przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów otrzymujących allogeniczny przeszczep nerki, serca lub wątroby:

Ponad milion ludzi na całym świecie przeszło udany zabieg przeszczepienia narządu. Roczna liczba przeszczepień w Europie wynosi: 15 000 przeszczepień nerki, 5500 przeszczepień wątroby, 2000 przeszczepień serca. Liczba ta w przeliczeniu na milion mieszkańców jest bardzo zróżnicowana w obrębie Unii Europejskiej i waha się w granicach od kilku do pięćdziesięciu przeszczepień nerek, od zera do dwudziestu pięciu przeszczepień wątroby i od zera do siedmiu przeszczepień serca (włączając przeszczepienia płuco-serca). Udział przeszczepień wykonanych u dzieci i młodzieży wynosi około 5% rocznej liczby przeszczepień w Europie.

Przeżywalność rok po zabiegu przeszczepienia nerki przekracza 95%, po przeszczepieniu wątroby przekracza 85%, a w przypadku przeszczepienia serca jest na poziomie 85-90%. W większości programów przeszczepiania narządów przeżywalność 5 lat po zabiegu wynosi od 50 do 70%. Przeżywalność pacjentów i przeszczepionych narządów u dzieci i młodzieży była zbliżona, zależna od wieku biorcy i rodzaju przeszczepu.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z terapii

Profilaktyka ostrego odrzucenia przeszczepu u pacjentów otrzymujących allogeniczny przeszczep (pochodzący od różnych osobników tego samego gatunku) nerki lub wątroby:

Mykofenolan mofetylu jest lekiem dostępnym na receptę stosowanym w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu u pacjentów, którym przeszczepiono nerkę lub wątrobę. Odrzucenie przeszczepu występuje w sytuacjach, kiedy układ odpornościowy organizmu biorcy postrzega nowy organ jako „obcy” i atakuje go.

CellCept (produkt oryginalny) w postaci kapsułek i tabletek badano w trzech badaniach z udziałem łącznie 1493 dorosłych pacjentów po przeszczepieniu nerki, 650 dorosłych pacjentów po przeszczepieniu serca w jednym badaniu i 565 dorosłych pacjentów po przeszczepieniu wątroby w jednym badaniu. CellCept porównywano z azatiopryną (inny lek zapobiegający odrzuceniu przeszczepów) we wszystkich badaniach z wyjątkiem jednego badania dotyczącego przeszczepień nerek, w którym porównywalny był z placebo (leczenie obojętne). We wszystkich badaniach wszyscy pacjenci otrzymywali również cyklosporynę i kortykosteroidy.

CellCept okazał się równie skuteczny jak azatiopryna i skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych nerek, serca i wątroby po upływie 6 miesięcy.

Nie prowadzono badań oceniających oczekiwane korzyści po zastosowaniu produktu Mykofenolan Mofetylu Accord biorąc pod uwagę podobieństwo do obecnego na rynku produktu referencyjnego CellCept.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania mykofenolanu mofetylu u dzieci poniżej 2 lat nie zostało określone.

VI.2.4 Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Zwiększone ryzyko utraty ciąży w pierwszym trymestrze (poronienie) Wady wrodzone.</p>	<p>Kobiety przyjmujące mykofenolan mofetylu w trakcie ciąży są w grupie podwyższonego ryzyka utraty ciąży (poronienia) w czasie pierwszych trzech miesięcy ciąży (pierwszego trymestru) oraz urodzenia dziecka z wadami wrodzonymi.</p>	<p>Tak.</p> <p>Mykofenolan mofetylu nie powinien być stosowany w trakcie ciąży z wyjątkiem jednoznacznych wskazań lekarza.</p> <p>Lekarz powinien zalecić stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu, w jego trakcie oraz 6 tygodni po jego zakończeniu, ponieważ lek ten może powodować samoistne poronienia lub uszkodzenia płodu, w tym problemy z rozwojem uszu.</p> <p>Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjentka zaszła w ciążę, karmi piersią lub planuje macierzyństwo w najbliższej przyszłości.</p> <p>Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.</p>
<p>Interakcje mykofenolanu mofetylu z inhibitorami pompy protonowej (dotyczy postaci doustnych)</p>	<p>W wyniku jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z substancjami zobojętniającymi sok żołądkowy, takimi jak wodorotlenki magnezu i glinu oraz z inhibitorami pompy protonowej (grupa leków, których działaniem jest wyraźne, długotrwałe zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego), w tym lansoprazolem i pantoprazolem obserwowano obniżoną ekspozycję na kwas mykofenolowy.</p>	<p>Tak</p> <p>Pacjent powinien poinformować lekarza lub pielęgniarkę o przyjmowanych lekach przed rozpoczęciem leczenia mykofenolanem mofetylu.</p>
<p>Zatrzymanie procesu dojrzewania czerwonych krwinek w trakcie ich tworzenia i krwawienie (wybiórcza aplazja czerwonych krwinek i krwotok)</p>	<p>Stwierdzano przypadki wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) u pacjentów leczonych mykofenolanem mofetylu w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Redukcja</p>	<p>Tak</p> <p>Redukcja dawki lub przerwanie leczenia może doprowadzić do ustąpienia PRCA.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
	dawki może prowadzić do ustąpienia PRCA.	
Reakcje nadwrażliwości	Nie stosować mykofenolanu mofetylu w postaci infuzji, jeśli pacjent ma uczulenie na kwas mykofenolowy, mykofenolan mofetylu, polisobat 80 lub którykolwiek z pozostałych składników Mykofenolanu Mofetylu Accord.	Tak Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy nadwrażliwości.
Ryzyko wystąpienia nowotworów (chłoniaków i innych)	U pacjentów, u których stosuje się leczenie immunosupresyjne, w tym mykofenolanem mofetylu w bardzo małej liczbie przypadków rozwinęły się nowotwory tkanek limfoidalnych i skóry.	Tak Zaleca się ograniczenie ekspozycji na działanie promieni słonecznych i promieni ultrafioletowych (UV) zakładając odpowiednią odzież ochronną oraz regularnie stosując filtry przeciwsłoneczne z wysokim wskaźnikiem ochronnym.
Zakażenia oportunistyczne (zakażenia wywołane przez mikroorganizmy, które zwykle nie wywołują choroby, ale stają się patogenne, gdy system odpornościowy jest osłabiony), zakażenia śmiertelne i sepsa (potencjalnie zagrażające życiu powikłanie infekcji).	U pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi (klasa leków, które hamują lub zmniejszają siłę układu odpornościowego organizmu), w tym mykofenolanem mofetylu są narażeni na zwiększone ryzyko zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych), zakażeń zakończonych zgonem oraz sepsy. Zakażenia te często związane są z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym (częściowo lub całkowicie hamującym odpowiedź immunologiczną pacjenta) mogą prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych stanów, które lekarz powinien uwzględnić w diagnostyce różnicowej (proces różnicowania pomiędzy dwoma lub więcej stanami klinicznymi z podobnymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi) u pacjentów z obniżoną odpornością z pogarszającą się funkcją nerek lub objawami neurologicznymi (zaburzeniami układu nerwowego).	Tak Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażeń oportunistycznych, śmiertelnych i posocznicy.
Niedobór neutrofili i krwinek białych we krwi [neutropenia (w tym agranulocytoza - stan, w którym szpik kostny nie wytwarza wystarczającej	Pacjentów otrzymujących mykofenolan mofetylu należy monitorować w kierunku neutropenii, która może być związana ze stosowaniem	Tak Pacjenci przyjmujący mykofenolan mofetylu powinni mieć wykonywaną pełną morfologię krwi co tydzień w

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
ilości pewnego rodzaju dojrzałych krwinek białych)]	mykofenolanu mofetylu, stosowaniem innych leków, zakażeniami wirusowymi lub wynikać ze współistnienia tych czynników. Zgłaszano przypadki agranulocytozy i neutropenii, dlatego zaleca się regularne monitorowanie pacjentów przyjmujących mykofenolan mofetylu.	ciągu pierwszego miesiąca leczenia, dwa razy w miesiącu w ciągu drugiego i trzeciego miesiąca leczenia, a następnie co miesiąc w ciągu pierwszego roku. W przypadku wystąpienia neutropenii (bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $<1,3 \times 10^3 /\mu\text{l}$), właściwe bądź całkowite przerwanie bądź całkowite zaprzestanie leczenia mykofenolanem mofetylu.
Obniżona skuteczność szczepień	Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia mykofenolanem mofetylu, szczepienia mogą być mniej skuteczne.	Tak. W przypadku konieczności przyjęcia szczepionki w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu w postaci infuzji należy porozmawiać o tym z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką szczepionkę można przyjąć.
Ryzyko zakażeń związane z przyjęciem żywej szczepionki (szczepionka zawierająca żywe patogeny pozbawione właściwości chorobotwórczych)	Pacjentów należy poinformować, że podczas leczenia mykofenolanem mofetylu nie wolno przyjmować żywych szczepionek. Nie należy stosować żywych szczepionek u pacjentów z zaburzoną odpowiedzią immunologiczną. Odpowiedź przeciwciał pacjenta na inne szczepionki może być osłabiona.	Tak. W przypadku konieczności przyjęcia żywej szczepionki w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu w postaci infuzji należy porozmawiać o tym z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz poinformuje pacjenta, jaką szczepionkę można przyjąć.
Owrzodzenie przewodu pokarmowego, obfite krwawienie, perforacja (perforacja przewodu pokarmowego to dziura rozwijająca na całej jego długości: w ścianie przełyku, żołądka, jelita cienkiego, jelita grubego, odbytnicy lub pęcherzyka żółciowego)	Przyjmowanie mykofenolanu mofetylu było związane ze zwiększoną częstością działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, w tym rzadkich przypadków owrzodzeń żołądka i jelit, krwawienia i perforacji. Mykofenolan mofetylu należy stosować ostrożnie u pacjentów z czynną ciężką chorobą układu pokarmowego.	Tak Pacjent powinien poinformować lekarza w przypadku wystąpienia problemów z układem pokarmowym, takich jak wrzód żołądka.
Zaostrzenie przebiegu choroby w związku z wrodzonym niedoborem transferazy hipoksyantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT) [rodzaj enzymu], czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera (wrodzone zaburzenie związane z niedoborem transferazy	Mykofenolan Mofetylu jest inhibitorem IMPDH (dehydrogenazy inozynomonofosforanu). Na podstawie teoretycznych przesłanek należy go unikać u chorych z rzadkim, wrodzonym niedoborem transferazy hipoksyantynowo-guaninowo-	Tak Pacjent powinien poinformować lekarza, iż choruje na wrodzony niedobór transferazy hipoksyantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT) występujący w

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT)	fosforybozylowej (HGPRT), czyli w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera.	zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyka	Co wiadomo
Interakcje z innymi lekami takimi jak acyklowir, gancyklowir, ryfampicyna, cholestyramina, syrolimus, leki podlegające wydzielaniu kanalikowemu (proces, w którym jony i inne produkty przemiany transportowane są do kanalików dalszych nerki) i (krążenie kwasów kwasów żółciowych, bilirubiny, leków lub innych substancji z wątroby do żółci, a następnie wydzielanych do jelita cienkiego, wchłaniane przez enterocyty i transportowane z powrotem do wątroby)	<p>Przed zastosowaniem mykofenolanu mofetylu należy poinformować lekarza lub pielęgniarkę, jeśli pacjent przyjmuje jeden z wymienionych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ryfampicyna – antybiotyk stosowany w celu zapobiegania i leczenia zakażeń takich jak gruźlica - cholestyramina – stosowana w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu <p>W przypadku jednoczesnego stosowania acyklowiru i mykofenolanu mofetylu obserwowano wyższe stężenie acyklowiru w osoczu (płynna część krwi i limfy), w porównaniu do podawania samego acyklowiru. Przewiduje się, że jednoczesne podawanie gancyklowiru spowoduje wzrost jego stężenia.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie mykofenolan mofetylu i gancyklowir lub jego prolek, np. valgancyklowir należy przestrzegać zaleceń dotyczących dawkowania gancyklowiru, pacjenci powinni być uważnie obserwowani.</p> <p>Ryzyko: korzyści wynikające z jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu w połączeniu z syrolimusem nie zostały ustalone.</p>
Ekspozycja na lek w okresie karmienia piersią	Niewielka ilość leku może przenikać do mleka matki, dlatego kobiety karmiące piersią nie powinny stosować mykofenolanu mofetylu.

Ważne brakujące informacje

Ryzyka	Co wiadomo
Ograniczone informacje na temat stosowania u dzieci	<p>250 mg i 500 mg (kapsułki i tabletki):</p> <p>Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak danych umożliwiających zalecenie stosowanie mykofenolanu mofetylu u dzieci po przeszczepieniu serca / wątroby.</p> <p>W przypadku przeszczepienia nerki, dawka będzie się różnić w zależności od wielkości dziecka. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę w zależności od powierzchni ciała (wzrost i masa ciała). Zalecana dawka wynosi 600 mg/m² dwa razy na dobę.</p> <p>500 mg (proszek do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji):</p> <p>Mykofenolan mofetylu nie był badany u dzieci i młodzieży.</p>
Interakcje z azatiopryną, takrolimusem i syrolimusem	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu z azatiopryną, ponieważ jednoczesne podawanie tych leków nie zostało zbadane.

	Ryzyko: korzyści wynikające z jednoczesnego stosowania mykofenolanu mofetylu w skojarzeniu z takrolimusem lub syrolimusem nie zostały ustalone.
--	---

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
3.0	07.11.2014	<p>Wprowadzono następujące zmiany dotyczące bezpieczeństwa</p> <p>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wybiórcza aplazja czerwonych krwinek i krwotok, - chłoniaki i inne nowotwory, - zakażenia oportunistyczne, zakażenia śmiertelne i posocznica, - owrzodzenie przewodu pokarmowego, krwawienie, perforacja <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie u dzieci, - stosowanie w skojarzeniu z azatiopryną, takrolimusem i syrolimusem <p>Wprowadzono następujące zmiany dotyczące bezpieczeństwa :</p> <p>Ważne zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - reakcje nadwrażliwości, - obniżona skuteczność szczepień, - ryzyko zakażeń związane z przyjmowaniem żywych szczepionek, - zaostrzenie przebiegu choroby w związku z wrodzonym niedoborem transferazy hipoksantynowo-guaninowo-fosforybozylowej (HGPRT) np. w zespole Lesch-Nyhana lub Kelley-Seegmillera <p>Ważne potencjalne ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interakcje z innymi lekami takimi jak acyklowir, gancyklowir, ryfampicyna, cholestyramina, syrolimus, lekami podlegającymi wydzielaniu kanalikowemu oraz wpływającymi na krążenie jelitowo-wątrobowe. 	Zaktualizowano zgodnie z komentarzami Agencji Brytyjskiej z dnia 70 i Agencji Francuskiej z dnia 100

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
2.0	18.04.2014	<p data-bbox="592 248 1023 302">Dodano następujące kwestie dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p data-bbox="592 331 954 358">Ważne zidentyfikowane ryzyka:</p> <ul data-bbox="592 360 1102 607" style="list-style-type: none"> - interakcje mykofenolanu mofetylu z inhibitorami pompy protonowej (dotyczy postaci doustnych), - wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, - ryzyko nowotworów, - ryzyko zakażeń oportunistycznych, - neutropenia, - działania niepożądane ze strony układu pokarmowego. <p data-bbox="592 636 900 663">Ważne potencjalne ryzyka:</p> <ul data-bbox="592 665 1098 692" style="list-style-type: none"> - ekspozycja na lek w okresie karmienia piersią <p data-bbox="592 721 847 748">Brakujące informacje:</p> <ul data-bbox="592 750 1027 804" style="list-style-type: none"> - jednoczesne stosowanie mykofenolanu mofetylu i azatiopryny. 	<p data-bbox="1131 277 1394 577">RMP został zaktualizowany poprzez dodanie informacji dotyczących mykofenolanu mofetylu o mocy 500 mg w postaci proszku do sporządzania koncentratu do przygotowywania roztworu do infuzji.</p>