

## 6. Підсумки плану управління ризиками для лікарського засобу Есперокт

Це короткий виклад плану управління ризиками (RMP) для лікарського засобу Есперокт. План управління ризиками містить інформацію щодо важливих ризиків, пов'язаних з лікарським засобом Есперокт, інформацію про заходи, спрямовані на мінімізацію таких ризиків, а також опис дій, спрямованих на отримання додаткових відомостей про ризики та фактори невизначеності (відсутньої інформації) для лікарського засобу Есперокт.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІДМЗЛЗ) надає ключову інформацію для медиків та пацієнтів щодо застосування лікарського засобу Есперокт.

Цей короткий виклад Плану управління ризиками для лікарського засобу Есперокт необхідно розглядати в контексті всієї цієї інформації, яка входить до складу Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR), включаючи експертний звіт про оцінку та його спрощене підсумкове викладення доступною мовою.

У разі виявлення важливих нових проблем або суттєвих змін План управління ризиками для лікарського засобу Есперокт буде відповідним чином оновлено.

### 6.1 Лікарський засіб та його використання

Лікарський засіб Есперокт зареєстровано для лікування та профілактики кровотечі у пацієнтів віком від 12 років з гемофілією А (спадковий дефіцит фактора VIII). Лікарський засіб містить туроктоког альфа пегол у якості діючої речовини і застосовується внутрішньовенно.

Додаткова інформація щодо оцінки переваг від застосування лікарського засобу Есперокт міститься в Європейському звіті з оцінки лікарського засобу (EPAR) для лікарського засобу Есперокт, включно зі спрощеним підсумковим викладенням доступною мовою, з яким можна ознайомитись на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА) на веб-сторінці відповідного препарату: [посилання на EPAR](#).

### 6.2. Ризики, пов'язані з лікарським засобом та заходи, спрямовані на мінімізацію або додаткову характеристику ризиків

Важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом Есперокт а також заходи, спрямовані на мінімізацію таких ризиків і дослідження, наведено нижче.

Доступні такі заходи мінімізації ризиків, виявлених для лікарського засобу:

- Надання конкретної інформації, призначеної для пацієнтів та для медиків, включаючи попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування лікарського засобу в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу (ІДМЗЛЗ);
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – статус відпуску лікарського засобу споживачеві (тобто за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом такі заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Окрім вищезазначених заходів, інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи є *рутинною діяльністю з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація має вплив на безпеку при застосуванні лікарського засобу Есперокт ще недоступна, вона зазначене нижче в розділі «Відсутня інформація».

### 6.2.1. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом Есперокт, це ті ризики, які потребують спеціальних заходів управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики прийнято ділити на ідентифіковані та потенційні. Ідентифіковані ризики – це загрози, щодо яких є достатньо доказів взаємозв'язку із застосуванням лікарського засобу Есперокт. Потенційні ризики – це загрози, зв'язок яких із застосуванням лікарського засобу носить ймовірний характер на підставі доступних даних, однак цей зв'язок не був достовірно доведений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського засобу, яка наразі відсутня, і яку необхідно зібрати (наприклад, дані про довгострокове застосування лікарського засобу). Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації для лікарського засобу Есперокт наведено в таблиці 6-1.

**Таблиця 6-1. Важливі ризики та відсутня інформація для лікарського засобу Есперокт**

| Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації |                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Важливі ідентифіковані ризики                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Утворення інгібіторів</li> <li>• Алергічні реакції/реакції гіперчутливості</li> </ul>                                                                                                    |
| Важливі потенційні ризики                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Довгострокові потенційні наслідки накопичення ПЕГ у судинному сплетінні головного мозку та інших тканинах/органах</li> <li>• Антитіла до ПЕГ</li> <li>• Випадки тромбоемболії</li> </ul> |
| Відсутня інформація                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Застосування у період вагітності та годування груддю</li> </ul>                                                                                                                          |

Скорочення: FVIII – фактор VIII; ПЕГ – поліетиленгліколь.

### 6.2.2. Підсумки важливих ризиків

Огляд важливих ідентифікованих і важливих потенційних ризиків та відсутньої інформації для лікарського засобу Есперокт наведено в таблиці 6-2 та таблиці 6-3 відповідно.

**Таблиця 6-2 Важливі ідентифіковані та важливі потенційні ризики**

| Важливі ідентифіковані ризики              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Утворення інгібіторів                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | Теоретичні міркування, літературні дані та досвід реалізації продуктів FVIII на ринку.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Фактори ризику та групи ризику             | <p>Ризик розвитку інгібіторів найвищий у пацієнтів, які раніше отримували лікування. У пацієнтів, які раніше отримували лікування ризик розвитку інгібіторів найвищий протягом перших 20 днів впливу.</p> <p>Кілька факторів, пов'язаних з пацієнтом, були пов'язані з ризиком розвитку інгібіторів, таких як мутація гена FVIII, інші генетичні фактори, сімейна історія інгібіторів та етнічна приналежність. До негенетичних факторів ризику належать вакцинація, хірургічне втручання та інтенсивне лікування.</p> |

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Заходи з мінімізації ризику                      | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:<br/><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Виявлений ризик утворення інгібіторів FVIII вказаний на маркуванні: Розділ «Побічні реакції» в ІДМЗЛЗ.</p> <p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</u><br/>Рекомендація щодо ретельного моніторингу відповідних клінічних показників та лабораторних тестів зазначена в Розділі «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ.</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт</u><br/>Відсутні</p> <p><i>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</i><br/>Відсутні</p> |
| Додаткова діяльність з фармаконагляду            | <p>PASS (NN7088-4029)<br/>PASS Неінтервенційне реєстрове дослідження (NN7088-4557)<br/>Див. Розділ 6.2.3 цього короткого викладу для огляду плану післяреєстраційного розвитку.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Алергічні реакції/реакції гіперчутливості</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом       | Клінічні випробування, літературні дані та досвід зареєстрованих на ринку продуктів FVIII.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Фактори ризику та групи ризику                   | Пацієнти з алергічними реакціями в анамнезі або з відомою гіперчутливістю до діючої речовини (rFVIII або ПЕГ), до білків китайського хом'яка або до допоміжних речовин мають підвищений ризик. Очікується, що ризик алергічних реакцій/реакцій гіперчутливості буде вищим при початковому введенні порівняно з наступним введенням.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Заходи з мінімізації ризику                      | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:<br/><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u><br/>Виявлений ризик алергічні реакції/реакції гіперчутливості вказаний на маркуванні: Розділ «Побічні реакції» в ІДМЗЛЗ.<br/>Гіперчутливість до діючої речовини або до допоміжних речовин та відома алергічна реакція на білки хом'яка зазначені в протипоказаннях в Розділі «Клінічні характеристики» в ІДМЗЛЗ.</p> <p><u>Заходи з мінімізації ризику в ІДМЗЛЗ, окрім рутинного повідомлення про ризик:</u><br/>Інформація про те, як визначити ранні прояви алергічних реакцій/реакцій гіперчутливості містяться в «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ.</p>   |

|                                                                                                                          |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                          |   | <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт</u></p> <p>Відсутні</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</p> <p>Відсутні</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Додаткова діяльність фармаконагляду                                                                                      | 3 | <p>PASS (NN7088-4029)</p> <p>PASS; Неінтервенційне реєстрове дослідження (NN7088-4557)</p> <p>Див. Розділ 6.2.3 цього короткого викладу для огляду плану післяреєстраційного розвитку.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Важливі потенційні ризики</b>                                                                                         |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Довгострокові потенційні наслідки накопичення ПЕГ у судинному сплетінні головного мозку та інших тканинах/органах</b> |   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом                                                                               |   | <p>Теоретичні міркування на основі літературних даних.</p> <p>Не було жодних ознак накопичення ПЕГ після лікування туроктокогом альфа пегол під час доклінічних та клінічних досліджень.</p> <p>У дослідженнях хронічної повторної токсичності туроктокогу альфа пегол на щурах Rowett Nude Rats, не було виявлено жодних гістопатологічних змін, пов'язаних з лікуванням, або ознак накопичення ПЕГ в органах. ПЕГ не було виявлено в жодній тканині мозку (включаючи судинне сплетіння) за допомогою ПЕГ-специфічного імуногістохімічного фарбування.</p> <p>Проводили дослідження метаболізму та виведення при введенні одноразової дози із радіоактивною міткою туроктокогу альфа пегол у фрагменті ПЕГ щурів. Дослідження виведення показало, що туроктоког альфа пегол/40 кДа ПЕГ виводиться з сечею та фекаліями. Дослідження розподілу на щурах показало, що ПЕГ поступово виводиться з усіх органів з часом; кінцеве виведення ПЕГ оцінювалося в усіх тканинах щурів і становило від 14 днів (плазма) до 89 днів (судинне сплетіння). Це вказує на те, що концентрації ПЕГ не будуть продовжувати накопичуватися нескінченно довго, а досягнуть рівноважних концентрацій у плазмі та тканинах.</p> <p>При оцінці клінічної значущості даних дослідження розподілу на щурах, застосування алометричного шкалювання передбачає час для досягнення рівноважних рівнів ПЕГ у тканинах людини до 1–3 років, що вказує на те, що стабільні концентрації ПЕГ були досягнуті в усіх органах в організмі в програмі клінічної розробки туроктокогу альфа пегол. На кінцеву дату для цього Плану управління ризиками<sup>a</sup> програма клінічної розробки підтримує більше 5 років впливу туроктокогу альфа пегол.</p> |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | Клінічні дані безпеки, доступні для інших відповідних зареєстрованих на ринку пегільованих продуктів, що містять $\geq 40$ кДа ПЕГ, не виявили жодних клінічно значущих побічних реакцій, пов'язаних із накопиченням ПЕГ.                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Фактори ризику та групи ризику             | Наразі відсутні відомі фактори ризику накопичення ПЕГ у мозку та інших тканинах/органах після тривалого лікування туроктокогом альфа пегол.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Заходи з мінімізації ризику                | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:<br/><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u><br/>Відсутні</p> <p><u>Заходи з мінімізації ризику в Інформації про продукт, окрім рутинного повідомлення про ризик:</u><br/>Відсутні</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт</u><br/>Відсутні</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:<br/>Відсутні</p>                                                                                                       |
| Додаткова діяльність з фармаконагляду      | <p>PASS (NN7088-4029);<br/>PASS<br/>Неінтервенційне реєстрове дослідження (NN7088-4557)<br/>Див. Розділ 6.2.3 цього короткого викладу для огляду плану післяреєстраційного розвитку.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Антитіла до ПЕГ</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | Ризик базувався на літературних даних, маркуванні інших пегільованих продуктів і постмаркетингових даних для туроктокогу альфа пегол.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Фактори ризику та групи ризику             | Невідомо жодних конкретних факторів ризику розвитку антитіл проти ПЕГ при застосуванні туроктокогу альфа пегол. Крім того, гетерогенність випадків, про які повідомляється на момент DLP цього звіту, не дозволяє Заявнику визначити конкретну групу пацієнтів до групи ризику.                                                                                                                                                                                                                 |
| Заходи з мінімізації ризику                | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:<br/><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u><br/>Ризик зниження активності фактора VIII у пацієнтів, які раніше отримували лікування, за відсутності виявлених інгібіторів фактора VIII вказано на маркуванні: «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ.</p> <p><u>Заходи з мінімізації ризику в ІДМЗЛЗ, окрім рутинного повідомлення про ризик:</u><br/>Рекомендація щодо ретельного моніторингу шляхом відповідних клінічних спостережень і лабораторних</p> |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | тестів зазначена в Розділі «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ.<br><br><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт</u><br>Відсутні<br><br>Додаткові заходи з мінімізації ризику:<br>Відсутні                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Додаткова діяльність з фармаконагляду      | Відсутня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Випадки тромбоемболії</b>               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом | Теоретичні міркування, літературні дані та досвід застосування зареєстрованих продуктів FVIII.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Фактори ризику та групи ризику             | Можливі загальні фактори ризику (неспецифічні лише для пацієнтів з гемофілією А) включають тромбоемболічні захворювання, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, захворювання печінки, атеросклеротичне захворювання на пізній стадії, аритмії, гіпертензію, травмування, рак, діабет, гіперхолестеринемію, ожиріння, післяопераційний стан, септицемію, іммобілізація, куріння, літній вік, застосування новонародженим дітям та використання апаратів центрального венозного доступу. |
| Заходи з мінімізації ризику                | Рутинні заходи з мінімізації ризику:<br><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u><br>Відсутні<br><br><u>Заходи з мінімізації ризику в Інформації про продукт, окрім рутинного повідомлення про ризик:</u><br>Відсутні<br><br><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт</u><br>Відсутні<br><br>Додаткові заходи з мінімізації ризику:<br>Відсутні                                                                                                                   |
| Додаткова діяльність з фармаконагляду      | Відсутня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

<sup>a</sup>13 жовтня 2021 р.

Скорочення: FVIII - фактор VIII; PASS - Післяреєстраційне дослідження безпеки; ПЕГ - поліетиленгліколь; rFVIII = рекомбінантний фактор VIII; ІДМЗЛЗ - інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

### Таблиця 6-3 Відсутня інформація

| Застосування у період вагітності та годування груддю |                                      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Фактори ризику та групи ризику                       | Рутинні заходи з мінімізації ризику: |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p><u>Рутинне повідомлення про ризик:</u><br/>Відсутність досвіду застосування даній популяції зазначена в Розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» в ІДМЗЛЗ.</p> <p><u>Діяльність з мінімізації ризику в ІДМЗЛЗ крім рутинного повідомлення про ризик:</u><br/>Відсутня</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, крім Інформації про продукт:</u><br/>Відсутні<br/>Додаткові заходи з мінімізації ризику:<br/>Відсутні</p> |
| Додаткова діяльність з фармаконагляду | Відсутня                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Скорочення: ІДМЗЛЗ - інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

### 6.2.3. План післяреєстраційного розвитку

#### 6.2.3.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Наступне дослідження є умовою отримання реєстраційного посвідчення:

#### **Туроктоког альфа пегол (N8-GP) Неінтервенційне післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS; NN7088-4029)**

Мета дослідження. Основною метою цього проспективного, багатонаціонального, неінтервенційного післяреєстраційного дослідження є оцінка довгострокової безпеки туроктоког альфа у пацієнтів з гемофілією А, які отримують профілактичне лікування, а також можливі клінічні наслідки в обсерваційних умовах «реального світу» рутинної клінічної допомоги.

##### **Основна мета**

Основна мета дослідження полягає в тому, щоб дослідити довгострокову безпеку туроктокогу альфа пегол, включаючи фрагмент ПЕГ речовини, під час планової профілактики у пацієнтів з гемофілією А.

##### **Другорядні цілі**

Другорядними цілями є подальша оцінка загальної безпеки, включаючи інгібітори фактора VIII та алергічні реакції/реакції гіперчутливості туроктокогу альфа пегол під час рутинного застосування пацієнтам з гемофілією А за обставин, які було призначено.

#### 6.2.3.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

##### **Неінтервенційне реєстраційне дослідження (NN7088-4557)**

Мета дослідження. Основна мета цього неінтервенційного PASS, на основі реєстрації, полягає в оцінці довгострокової безпеки туроктокогу альфа пегол у пацієнтів з гемофілією А та можливих клінічних наслідків в обсерваційних умовах «реального світу» рутинної клінічної допомоги.

##### **Основна мета**

Основною метою цього неінтервенційного дослідження на основі реєстрації є дослідження тривалої безпеки туроктокогу альфа пегол, включаючи фрагмент ПЕГ речовини, під час рутинної профілактики у пацієнтів з гемофілією А за призначенням медичних працівників. Дані будуть отримані з даних третьої сторони, отриманих через ініціативи Європейського реєстру громадського спостереження за здоров'ям пацієнтів з гемофілією (EUHASS).

### ***Другорядна ціль***

Оцінити специфічні фармакологічні ризики для аналогів FVIII (інгібітори FVIII, реакції гіперчутливості алергічного типу).