

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МАБТЕРА® (РИТУКСИМАБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) МАБТЕРА®. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні ЛЗ МАБТЕРА®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні ЛЗ МАБТЕРА® (відсутня інформація).

В Інструкції для медичного застосування для ЛЗ МАБТЕРА® наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування ЛЗ МАБТЕРА®.

Це резюме ПУР для ЛЗ МАБТЕРА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУР для ЛЗ МАБТЕРА®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ МАБТЕРА® зареєстрований для лікування ревматоїдного артриту, гранулематозу з поліангіїтом та мікроскопічного поліангіїту, пухирчатки звичайної, неходжкінської лімфому (підшкірна та внутрішньовенна форма випуску), хронічного лімфолейкозу (підшкірна та внутрішньовенна форма випуску) (див. Інструкцію для медичного застосування щодо повного тексту показань для застосування). ЛЗ МАБТЕРА® містить ритуксимаб у якості діючої речовини та вводиться внутрішньовенно або підшкірно.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ МАБТЕРА® див. у EPAR для ЛЗ МАБТЕРА®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, що знаходиться на вебсайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці для даного лікарського засобу.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ МАБТЕРА®, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ МАБТЕРА®.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування для медичних працівників та пацієнтів;

- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, що вибрана щоб переконатися у тому, що лікарський засіб застосований правильно;
- Рецептурний статус – спосіб, яким лікарський засіб розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

У випадку ЛЗ МАБТЕРА® додатково до цих заходів існують *додаткові заходи з мінімізації ризиків*, про що зазначено для відповідних ризиків нижче.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ЛЗ МАБТЕРА®, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ МАБТЕРА® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ МАБТЕРА®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, що на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (напр. при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	▪ Інфекції, у тому числі серйозні інфекції (всі показання) ▪ Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (всі показання)
Важливі потенційні ризики	Відсутні
Відсутня інформація	Відсутня

II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливі ідентифіковані ризики: Інфекції, у тому числі серйозні інфекції (всі показання)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	• КХЛЗ ЛЗ МАБТЕРА® • Звіт з безпеки лікарського засобу No 1066792 щодо інфекцій (від березня 2016 року) • Звіт з безпеки лікарського засобу 1027733 щодо інфекцій (від 29 жовтня 2007 року) та посилання на нього. • Звіт з безпеки лікарського засобу 1022732 щодо вірусних інфекцій (від серпня 2006 року) та посилання на нього. • Звіт з безпеки лікарського засобу: 1027731 (від 29 жовтня 2007 року), 1044830 (від 30 червня 2011 року). • Дослідження проблеми компанією «Дженентек» (від 26 жовтня 2007 року), та посилання на нього. Ревматоїдний артрит (РА) Довгострокова безпека ритуксимабу: об'єднаний аналіз глобальної програми клінічних досліджень РА протягом 11 років (дата закриття бази даних: вересень 2012 року), до якого входять дослідження DANCER (WA17043/U2644g), IMAGE (WA17047/U3373g), MIRROR (WA17044, U2974g), REFLEX (WA17042/IDEC 102-20), SERENE (WA17045/U2973g), SIERRA (U3374g), SUNRISE (U3384g), WA16291, WA16855 (U2653g), WA17531 (IDEC 102-21). Звіт з безпеки лікарського засобу 1042044 (від 4 лютого 2011 року) щодо фатальних інфузійних реакцій у пацієнтів з РА та посилання на нього. Гранулематоз із поліангіїтом (ГПА) / Мікроскопічний поліангіїт (МПА) Звіт про клінічне дослідження RAVE та резюме клінічної безпеки за даними дослідження RAVE. Дослідження (WA27893 (RaVeR), проміжний звіт про клінічне дослідження • Дослідження ML22514 (MAINRITSAN), звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки • Звіт з безпеки лікарського засобу 1081144 (дата закриття бази даних 3 березня 2017 року)

	Оцінка профілю безпеки підтримуючої терапії препаратом Мабтера® гранулематозу з поліангіїтом (Вегенера) (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) під час післяреєстраційного застосування. Пухирчатка звичайна - Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки ML22196. - Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, (дата закриття бази даних: 15 березня 2017 року), додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях. Неходжкінські лімфоми (НХЛ) / Хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) Дані основних досліджень (збір даних: липень 2012 року), до яких входять дослідження M39021, M39022, M39045, E4494, E1496, PRIMA (MO18264), CLL8/ML17102, та BO17072/REACH Звіти про клінічні дослідження ML17102/CLL 8 та BO17072/REACH і PRIMA (MO18264). - Звіт з безпеки лікарського засобу 1093782 щодо аналізу даних з безпеки, отриманих при застосуванні препарату Мабтера/Ритуксан у дітей з НХЛ, ХЛЛ та іншими онкологічними захворюваннями (дата закриття бази даних: 31 грудня 2018 року) - Звіт про клінічне дослідження 1088458, дослідження Inter В НХЛ Ritux2010 (11 березня 2019 року).
Фактори ризику та групи ризику	РА та ГПА/МПА У пацієнтів з прогресуючим РА підвищений ризик інфекцій у порівнянні з загальною популяцією в основному у зв'язку з порушеною імунологічною функцією або іншими факторами, такими як зниження рухливості чи лікуванням основного захворювання (стероїди, імуномодулюючі засоби (Dixon та співавтори, 2006)). В ретроспективному когортному дослідженні було виявлено, що частота інфекцій у пацієнтів з РА була вищою ніж у пацієнтів без РА у кожній з 11 категорій інфекцій, які досліджувалися; наступні локалізації асоціювалися з

	найбільшим відносним ризиком - суглоби, кістки, шкіра та м'які тканини (Dixon та співавтори, 2006). Фактори ризику інфекцій у пацієнтів із ГПА/МПА включає супутнє застосування високих доз кортикостероїдів та/чи інших імуномодуючих засобів. Фактори ризику не виявлені для пацієнтів із ПЗ. НХЛ/ХЛЛ Жодні фактори ризику чи групи ризику не були ідентифіковані спеціально для ритуксимабу і ризик інфекцій тісно пов'язаний з супутньою хіміотерапією та основним захворюванням пацієнта.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: - Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) - Розділ 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Відсутні. Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: <i>Рецептурний статус:</i> Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Пам'ятка для пацієнта (неонкологічні показання)
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Важливі ідентифіковані ризики: Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)
(всі показання)

Докази зв'язку даного
ризика із даним
лікарським засобом

- КХЛЗ Мабтера®
- Звіт з безпеки лікарського засобу 1096921 1074893 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) - кумулятивний оновлений звіт для ритуксимабу від січня 2019 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2019 року).
- Звіт з безпеки лікарського засобу 1081270 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – аналіз повідомлених випадків у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, та потенційні фактори ризику, від 4 вересня 2017 року (дата закриття бази даних 28 червня 2017 року)
- Звіт з безпеки лікарського засобу 1074893 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – кумулятивний оновлений звіт для ритуксимабу від 12 січня 2017 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2016 року)
- Звіт з безпеки лікарського засобу 1066994 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – кумулятивний оновлений звіт про ритуксимаб від 12 січня 2016 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2015 року; поданий з PBRER 1066862 20 січня 2016 року), та посилання на нього.
- Попередні звіти з безпеки лікарського засобу про ПМЛ (та посилання на нього): 1024621 (від 10 січня 2007 року), скорочений – 1030699 (від 21 серпня 2008 року), 1038755 (від 26 квітня 2010 року), та 1044761 (від 11 липня 2011 року).
- Шість інших кумулятивних оновлень: 1042104, 1047784, 1050172, 1053546, 1058316, та 1062808 (дата закриття бази даних 18 листопада 2010 року, 17 листопада 2011 року, 17 травня 2012 року, 17 листопада 2012 року, 17 листопада 2013 року та 17 листопада 2014, відповідно).
- Дослідження WA27893 (RaVeR), проміжний звіт про клінічне дослідження

	- Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22514. - Звіт з безпеки лікарського засобу 1081144 Оцінка профілю безпеки підтримуючої терапії препаратом Мабтера® гранулематозу з поліангіїтом (Вегенера) (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) під час післяреєстраційного застосування. - Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22196. - Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях.
Фактори ризику та групи ризику	РА Про ПМЛ повідомлялося у пацієнтів із аутоімунними захворюваннями (у тому числі із СЧВ (системним червоним вовчаком) та РА), які отримували імуносупресивні препарати. ГПА/МПА Циклофосфамід є фактором ризику розвитку ПМЛ у пацієнтів з ГПА/МПА. Пухирчатка звичайна Інформація відсутня. НХЛ/ХЛЛ ПМЛ майже виключно виникає пацієнтів з імунодефіцитом. ПМЛ може розвинути у пацієнтів з дефіцитом гуморальної та/чи клітинною імунною відповіддю, зокрема з лімфопроліферативними захворюваннями, мієлопроліферативними захворюваннями, карциноматозними захворюваннями та набути імунодефіцитом в результаті захворювань та імуносупресивною терапією. Застосування флударабіну асоціювалося з підвищеним ризиком, можливо у зв'язку з індукцією глибокої CD4+ лімфопенії.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні)

	Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення існуючих неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ слід призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Слід розглянути можливість проведення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження. При розвитку ПМЛ лікування препаратом Мабтера® необхідно остаточно припинити. Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус: Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Пам'ятка для пацієнта (неонкологічні показання)
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Відсутні.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Відсутні.