

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ОЗАНІМОД-ВІСТА

капсули тверді по 0,23 мг, 0,46 мг та по 0,92 мг

(Озанімод)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання 1: Рецидивуючий розсіяний склероз

Розсіяний склероз (РС) – складна хронічна хвороба, що вражає зорові нерви, головний та спинний мозок, призводить до серйозних порушень й інвалідності. Достеменно поки невідомо, чому виникає розсіяний склероз. Водночас виявлення проблеми на ранніх стадіях запобігає загостренню і сповільнює прогресування хвороби.

Близько 2,5 млн у світі: близько 630 тис в Європі та 400 тис в США. Кількість людей з РС станом на 2010 рік становила 2-2,5 мільйони (приблизно 30 випадків на 100 000 осіб) у світі, і динаміка була дуже різною у різних регіонах. За оцінками це захворювання призвело до 18 000 смертей 2009 року. В Африці рівень становив менше 0,5 випадку на 100 000 осіб, тоді як у Південно-Східній Африці він становив 2,8 випадки на 100 000 осіб, 8,3 випадків на 100 000 осіб в Америці та 80 випадків на 100 000 осіб в Європі. Рівні перевищили 200 випадків на 100 000 осіб у деяких регіонах у Північній Європі. Кількість нових випадків, що розвивалися за рік, становить приблизно 2,5 випадку на 100 000 осіб.

В Україні налічується близько 21 тис. пацієнтів із РС, і цей показник збільшується у середньому на 1000-1200 осіб щороку. До того ж 88% людей з діагнозом РС мають статус інвалідності, а 68 % з них не мають можливості працювати або навчатися, а частка пацієнтів із РС, які мають першу групу інвалідності в Україні, в 1,7 раза вища, ніж у країнах ЄС, де показник інвалідності через РС не перевищує 30-40 %.

Зазвичай, хоча і не завжди, симптоми розсіяного склерозу розвиваються у 20-40 років. Жінки хворіють в 2-3 рази частіше ніж чоловіки.

Фактори ризику: вірусні інфекції, аутоімунні захворювання, спадкова схильність, захворювання судин, північна країна проживання, ожиріння.

Основні методи лікування: гормони, імуноглобуліни, інтерферони.

Показання 2: Виразковий коліт

Виразковий коліт (ВК) – хронічне запальне захворювання товстого кишечника. Виразковий коліт є найпоширенішим типом запального захворювання кишечника. Хворобу виявляють по всьому світу, проте значно частіше у європеїдної раси та розвинених країнах Європи та Північної Америки. Захворюваність в Європі складає $\approx 10/100\,000/\text{рік}$. Частота захворювання у Великобританії складає близько 10 на 100 000 осіб на рік, і загальна поширеність приблизно 240 на 100 тисяч осіб. У Великобританії це становить близько 146 тисяч осіб з діагнозом виразковий коліт. Причина виразкового коліту невідома. Він може розвинути у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на 15-25 років. Другий пік захворювання, але нижчий по чисельності, припадає на 55-65 років.

У 2013 році в Україні зареєстровано 9421 випадок захворювань на ВК (20,8 на 100 000 населення). Відмічається тенденція до росту числа тяжких, резистентних до лікування форм хронічних запальних захворювань кишечника, ускладнень та оперативних втручань, що призводять до інвалідизації пацієнтів молодого, працездатного віку.

Фактори ризику: генетичні (виразковий коліт і хвороба Крона у родичів підвищує ризик розвитку ВК у пацієнта); вірусні та бактеріальні інфекції (їх вплив на розвиток запалення вивчається); зовнішні негативні фактори (дієти, куріння, прийом оральних контрацептивів).

Основні методи лікування. Лікування повинно призвести до загоєння слизової оболонки, тобто зникнення запальних змін. Застосовують: аміносаліцилати, глюкокортикостероїди, імуносупресивні ЛЗ, біологічні ЛЗ.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Безпека та ефективність перорального селективного модулятора рецепторів S1P озанімоду оцінювали у пацієнтів з рецидивуючим розсіяним склерозом. Озанімод значно знизив активність уражень в учасників із рецидивуючим розсіяним склерозом із сприятливим профілем безпеки протягом 24 тижнів.

У дослідженні RADIANCE Part A фази II учасники з рецидивуючим розсіяним склерозом були рандомізовані (1:1:1) для прийому озанімоду гідрохлориду (0,5 або 1 мг) або плацебо один раз на день. Через 24 тижні учасники могли приєднатися до 2-річного продовження без дозування. Учасники, які отримували Озанімод, продовжували приймати призначену дозу; учасників, які отримували плацебо, повторно рандомізували (1:1) на озанімоду гідрохлорид 0,5 або 1 мг (еквівалент озанімоду 0,46 і 0,92 мг).

Загалом 223 (89,6%) із 249 учасників завершили сліпе дослідження. Через 2 роки після продовження відсоток учасників, у яких не було рецидивів, що підсилюють гадоліній, коливався від 86,5% до 94,6%. Нескоригована річна частота рецидивів під час сліпого дослідження (24 тижень - кінець лікування) становила 0,32 для озанімоду гідрохлориду 0,5 мг, 0,18 для озанімоду гідрохлориду 1 мг, 0,30 для плацебо. Не повідомлялося про атріовентрикулярну блокаду другого ступеня або вище або про серйозну опортуністичну інфекцію.

Озанімод продемонстрував стійку ефективність в учасників, які продовжували лікування до 2 років, і досяг аналогічної ефективності в учасників, які перейшли з плацебо; жодних неочікуваних сигналів безпеки не з'явилося.

У багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні True North фази 3 оцінювали озанімод у дозі 0,92 мг на добу порівняно з плацебо як індукційну та підтримуючу терапію у пацієнтів із помірним або важким активним ВК. Частка пацієнтів, які досягли клінічної ремісії, була значно більшою при застосуванні озанімоду порівняно з плацебо як протягом 10-тижневого періоду індукції (18,4% проти 6,0%; $P < 0,001$), так і протягом 42-тижневого періоду підтримки (37,0% проти 18,5%; $P < 0,001$). Частка пацієнтів, які продемонстрували клінічну відповідь, також була значно вищою при застосуванні озанімоду порівняно з плацебо як під час індукційного періоду (47,8% проти 25,9%; $P < 0,01$), так і під час періоду підтримки (60,0% проти 41,0%; $P < 0,01$).

У аналітичному аналізі досліджувалися результати ефективності у 185 пацієнтів із дослідження True North, які раніше отримували ведолізумаб. Дана підгрупа пацієнтів для подальшого лікування отримувала озанімод. Підгрупа пацієнтів, які раніше отримували ведолізумаб, включала 52% з поширеним захворюванням, 78% з ендоскопічним балом за Мейо, 85% з попереднім впливом інгібітора фактору некрозу пухлин і 61%, які застосовували кортикостероїдну терапію на початковому етапі. Терапія озанімодом була кращою за плацебо на 10-му та 52-му тижнях згідно з усіма оціненими показниками, включаючи симптоматичну ремісію, клінічну ремісію, клінічну відповідь, ендоскопічне покращення та загоєння слизової. Хоча відмінності в результатах загалом не досягали значущості до 10 тижня, більшість результатів були кращими при застосуванні озанімоду порівняно з плацебо до 52 тижня, включаючи симптоматичну ремісію ($P = 0,003$), клінічну ремісію ($P = 0,005$) та ендоскопічну ремісію ($P = 0,17$).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо:

1. *Довгострокові серцево-судинні явища*
2. *Побічні явища після відміни препарату*
3. *Застосування у пацієнтів старше 55 років*

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпеки застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в проекті інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ</i>	Повідомлялося про ПМЛ у пацієнтів, які отримували модулятори рецепторів S1P, включаючи озанімод, та інші препарати для лікування РС та ВК.	Лікарі повинні бути уважними щодо клінічних симптомів або результатів магнітно-резонансна томографія (МРТ), які можуть свідчити про ПМЛ. Якщо є підозра на ПМЛ, лікування озанімодом слід припинити, доки не буде виключено ПМЛ. У разі підтвердження ПМЛ лікування озанімодом слід припинити.
<i>Макулярний набряк</i>	Набряк макули з візуальними симптомами або без них спостерігався при застосуванні озанімоду у пацієнтів з уже існуючими факторами ризику або супутніми захворюваннями. Пацієнти з увеїтом або цукровим діабетом в анамнезі або основним/супутнім захворюванням сітківки мають підвищений ризик макулярного набряку.	Рекомендується, щоб пацієнти з цукровим діабетом, увеїтом або захворюваннями сітківки в анамнезі проходили офтальмологічне обстеження перед початком лікування озанімодом і проходили контрольні обстеження під час лікування. Пацієнтів, у яких спостерігаються візуальні симптоми макулярного набряку, слід обстежити та припинити лікування озанімодом у разі підтвердження макулярного набряку.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<i>Симптоматична брадикардія</i>	Слід з обережністю розпочинати лікування озанімодом у пацієнтів, які отримують лікування бета-блокаторами або блокаторами кальцієвих каналів (наприклад, дилтіазем і верапаміл), через можливість додаткового впливу на зниження ЧСС. Лікування бета-блокаторами та блокаторами кальцієвих каналів можна розпочати у пацієнтів, які отримують стабільні дози озанімоду. У зв'язку з ризиком транзиторного зниження ЧСС на початку прийому озанімоду, пацієнтам із ЧСС у спокої < 55 ударів на хвилину рекомендується 6-годинний моніторинг ознак і симптомів симптоматичної брадикардії, АВ-блокади другого ступеня (Mobitz тип I), розвитку інфаркту міокарда чи серцевої недостатності, яка в анамнезі.
<i>Тяжке ураження печінки</i>	У пацієнтів, які отримують озанімод, може спостерігатися підвищення рівня амінотрансфераз. Пацієнтам, у яких виникають симптоми, що вказують на порушення функції печінки, такі як незрозуміла нудота,

	блювання, біль у животі, втомлюваність, анорексія або жовтяниця та/або темна сеча, слід перевірити рівні печінкових ферментів та припинити прийом озанімоду, якщо підтверджується значне ураження печінки. Відновлення терапії залежатиме від того, чи визначено іншу причину ураження печінки та від користі для пацієнта від відновлення терапії порівняно з ризиком рецидиву дисфункції печінки. Озанімод не досліджувався у пацієнтів з уже існуючим тяжким ураженням печінки (клас С за класифікацією Чайлда-П'ю), тому його не слід застосовувати таким пацієнтам.
<i>Злоякісні новоутворення</i>	Половина новоутворень, про які повідомлялося при застосуванні озанімоду в контрольованих дослідженнях РС 3 фази становили немеланомні злоякісні новоутворення шкіри, причому базаліома була найпоширенішим новоутворенням шкіри та повідомлялася з подібними показниками захворюваності в комбінованому застосуванні озанімоду (0,2 %, 3 пацієнти) та ІФН β-1a (0,1 %, 1 пацієнт). У пацієнтів, які отримували озанімод у контрольованих клінічних дослідженнях ВК, було виявлено плоскоклітинний рак шкіри в індукційному періоді у одного пацієнта (0,2 %) та у одного пацієнта (0,4 %) базальноклітинний рак у період підтримки.
<i>Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)</i>	У контрольованих клінічних дослідженнях РС під час застосування озанімоду було зареєстровано один випадок PRES у пацієнта з синдромом Гісна-Барре. При підозрі на PRES лікування озанімодом слід припинити.
<i>Ембріо-фетальна токсичність у вагітних жінок</i>	Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, включаючи втрату плода та аномалії розвитку, зокрема вади розвитку кровоносних судин, генеральний набряк (анасарка) та неправильне розташування яєчок і хребців. Відомо, що сфінгозин-1-фосфат бере участь у формуванні судин під час ембріогенезу.
<i>Тромбоемболітичні явища</i>	У клінічних дослідженнях показник захворюваності на 1000 людино-років для тромбоемболічних подій становив 5,2 і 4,0 для озанімоду та плацебо відповідно. Більшість тромбоемболічних подій виникали у пацієнтів старшого віку з документально підтвердженими факторами ризику [18].
<i>Ризик колоректального раку для показання виразковий коліт)</i>	Було зареєстровано 3 випадки колоректального раку протягом періоду дослідження RPC01-3101, включаючи 2 пацієнтів у групі лікування озанімодом 1 мг та 1 пацієнта, повторно рандомізованого до групи лікування плацебо протягом періоду лікування. Загалом, аденома товстої кишки була зареєстрована у 5 пацієнтів (включаючи 4 пацієнтів, які отримували лікування озанімодом, і 1 пацієнта, повторно рандомізованого на плацебо в період підтримки RPC01-3101). Повідомлялося про дисплазію товстої кишки в 1 пацієнта, який приймав плацебо [18].

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Довгострокові серцево-судинні явища</i>	У здорових добровольців одноразова доза озанімоду 0,23 мг із пропранололом тривалої дії в рівноважному стані 80 мг 1 раз на добу або дилтіаземом 240 мг 1 раз на добу не призвела до будь-яких додаткових клінічно значущих змін інтервалу ЧСС та PR порівняно з монотерапією пропранололом або дилтіаземом. Слід з обережністю розпочинати лікування озанімодом у пацієнтів, які отримують лікування бета-блокаторами або блокаторами кальцієвих каналів.
<i>Побічні явища після відміни препарату</i>	Рідко повідомлялося про тяжке загострення захворювання, включаючи рецидив захворювання, після припинення прийому іншого модулятора рецептора S1P. Слід враховувати можливість тяжкого загострення захворювання після припинення лікування озанімодом.
<i>Застосування у пацієнтів старше 55 років</i>	Доступні обмежені дані щодо пацієнтів із РРС віком > 55 років і пацієнтів з ВК віком ≥ 65 років. Для пацієнтів старше 55 років корекція дози не потрібна. Слід з обережністю призначати озанімод пацієнтам з розсіяним склерозом старше 55 років і пацієнтам з ВК старше 65 років, враховуючи те, що наявні дані обмежені і потенційний ризик побічних реакцій у цій популяції, підвищений, особливо при тривалому лікуванні.

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

Для ЛЗ Озанімод-Віста, капсули тверді по 0,23 мг, 0,46 мг та по 0,92 мг є проект інструкція для медичного застосування, який містить інформацію 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 препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ**Заходи з мінімізації ризику: «Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ»**

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків**Ключові моменти:**

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення серйозних опортуністичних інфекцій, включаючи ПМЛ та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Макулярний набряк

Заходи з мінімізації ризику: «Макулярний набряк»

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Макулярний набряк*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення макулярного набряку та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Симптоматична брадикардія

Заходи з мінімізації ризику: «Симптоматична брадикардія»

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Симптоматична брадикардія.*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.

5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення симптоматичної брадикардії та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Тяжке ураження печінки

Заходи з мінімізації ризику: «Тяжке ураження печінки»

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Тяжке ураження печінки*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення важкого ураження печінки та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Злоякісні новоутворення

Заходи з мінімізації ризику: «Злоякісні новоутворення»

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Злоякісні новоутворення*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.

4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення злоякісних новоутворень та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ –Ембріофетальна токсичність у вагітних жінок

Заходи з мінімізації ризику: «Ембріофетальна токсичність у вагітних жінок»

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та пацієнтів щодо даного ризику. Ефективна мінімізація виникнення ризику Ембріофетальна токсичність у вагітних жінок

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затверджених інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційних матеріалів для медичних працівників та пацієнтів.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення ембріофетальної токсичності у вагітних жінок, які отримували лікування озанімодом та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційні матеріали для медичних працівників та пацієнтів, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

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

Заявником пропонується впровадження додаткових заходів з мінімізації ризиків:

- серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ;
- макулярний набряк;
- симптоматична брадикардія;
- тяжке ураження печінки;
- злоякісні новоутворення;
- синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)
- ембріо-фетальна токсичність у вагітних жінок.

Дослідження/Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озаніמודом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озаніמודом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику серйозних опортуністичних інфекцій, включаючи ПМЛ при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	Мінімізація розвитку серйозних опортуністичних інфекцій, включаючи ПМЛ при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста	Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ.	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озаніמודом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озаніמודом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику макулярний набряк при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	Мінімізація розвитку ризику макулярний набряк при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста	Макулярний набряк	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів	Мінімізація розвитку симптоматичної брадикардії при	Симптоматична брадикардія	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не

безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику симптоматичної брадикардії при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста			раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку тяжкого ураження печінки при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	Мінімізація розвитку тяжкого ураження печінки при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста	Тяжке ураження печінки	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімомодом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з	Мінімізація розвитку злоякісних новоутворень при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста	Злоякісні новоутворення	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.

приводу розвитку злоякісних новоутворень при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»				
Підготовка, розповсюдження Чек-листа спеціалістам системи охорони здоров'я щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімодом, Посібника для пацієнтів/доглядальників щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку та під час лікування озанімодом, Картки-нагадування про вагітність для жінок дітородного віку та вагітних, отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу ембріо-фетальної токсичності у вагітних жінок, які піддалися впливу ЛЗ Озанімод-Віста. Публікація інформаційних матеріалів на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	Мінімізація розвитку ембріо-фетальної токсичності у вагітних жінок при застосуванні ЛЗ Озанімод-Віста	Ембріо-фетальна токсичність у вагітних жінок	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР – відсутні.

Версія	Дата	Проблема безпеки		Коментар
-	-	-		-
0.1	07.05.2024			Оновлено розділи ПУР відповідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування.
0.2	01.11.2024	Було:		Оновлено розділи ПУР відповідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування та оновлених інформації переліку ризиків
		Важливі ідентифіковані ризики	1. Серйозні інфекції у пацієнтів із ослабленою імунною системою (серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ)	
		Важливі потенційні ризики	2. Симптоматична уповільнена частота серцевих скорочень (симптоматична брадикардія) 3. Тяжке ураження печінки 4. набряк частини сітківки (макулярний набряк) 5. Злоякісні новоутворення 6. Синдром, що характеризується	

			головним болем, сплутаністю свідомості, судомами та втратою зору – синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) 7. Токсичний вплив для ненародженої дитини у жінок, які отримували лікування озанімодом (ембріофетальна токсичність у вагітних жінок, які піддалися впливу). 8. Тромбоемболітичні явища 9. Ризик колоректального раку (вказівки на виразковий коліт)	
		Відсутня інформація	10. Проблеми з серцем, які розвиваються після тривалого лікування озанімодом (довгострокові серцево-судинні явища) 11. Побічні явища після відміни препарату 12. Застосування у пацієнтів старше 55 років	
		Стало:		
		Важливі ідентифіковані ризики	1. Серйозні опортуністичні інфекції, включаючи ПМЛ 2. Макулярний набряк	
		Важливі потенційні ризики	3. Симптоматична брадикардія 4. Тяжке ураження печінки 5. Злоякісні новоутворення 6. Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES) 7. Ембріофетальна токсичність у вагітних жінок, які піддалися впливу. 8. Тромбоемболітичні явища 9. Ризик колоректального раку (для показання виразковий коліт)	
		Відсутня інформація	10. Довгострокові серцево-судинні явища 11. Побічні явища після відміни препарату 12. Застосування у пацієнтів старше 55 років	