

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ФЛІКСАБІ

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для Фліксабі. ПУР детально описує важливі ризики Фліксабі, як ці ризики можна мінімізувати та як буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності Фліксабі (відсутність інформації).

Коротка характеристика лікарського засобу (SmPC) Фліксабі, листок-вкладка та інструкція для медичного застосування лікарського засобу дають важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те, як слід використовувати Фліксабі.

Це резюме ПУР для Фліксабі слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку та його короткий зміст простою мовою, що є частиною Європейського публічного оціночного звіту (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних проблем будуть включені в оновлення ПУР для Фліксабі.

I. Лікарський засіб і для чого він використовується

Фліксабі показаний для лікування ревматоїдного артриту, хвороби Крона (у дорослих та дітей) (ХК), виразкового коліту (у дорослих та дітей), анкілозуючого спондиліту, псоріатичного артриту (ПсА) та псоріазу (див. SmPC та інструкцію для медичного застосування лікарського засобу для всіх показань). Він містить інфліксімаб як діючу речовину, і його вводять внутрішньовенно.

Подальшу інформацію про оцінку переваг Фліксабі можна знайти в EPAR, включаючи його резюме простою мовою, доступне на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), на веб-сторінці лікарського засобу:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flixabi>

II. Ризики пов'язані з лікарським засобом та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики Фліксабі, а також заходи з мінімізації таких ризиків та пропонувані дослідження з метою детальнішого вивчення ризиків Фліксабі викладені нижче.

Заходами з мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання в листку-вкладці, SmPC та інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресована пацієнтам і медичним працівникам;
- важливі зауваження на упаковці лікарського засобу;
- затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці підібрана таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта) може допомогти в мінімізації його ризиків.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризику*.

У випадку Фліксабі ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризику*, згаданими під відповідними важливими ризиками (див. розділ П.В, нижче).

На додаток до заходів з мінімізації ризику, інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, включаючи періодично оновлювані звіти з безпеки (ПОЗБи), щоб негайно вжити заходів за необхідності. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

П.А Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливими ризиками Фліксабі є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було застосовувати безпечно. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, щодо яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням Фліксабі. Потенційні ризики – це проблеми, виникнення яких, виходячи з наявних даних, можливо пов'язане із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, якої на сьогодні не вистачає та яку потрібно зібрати (наприклад, щодо тривалого використання лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Тяжкі інфекції/сепсис Демієлінізуючі розлади Зараження після вакцинації бацилою Кальмета-Герена (БЦЖ) та агранулоцитоз у немовлят, які піддавалися впливу Фліксабі внутрішньоутробно Злоякісні новоутворення
Важливі потенційні ризики	Карцинома/дисплазія товстого кишечника (у дітей із виразковим колітом [ВК]) Імуногенність
Відсутня інформація	Відсутні

П.В Короткий зміст важливих ризиків

П.В.1 Важливі ідентифіковані ризики

Тяжкі інфекції/сепсис	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	Дослідження SB2-G31-RA; SmPC для Фліксабі та препарату Ремікейд [®] , розділ 4.8 «Побічні реакції» та розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»; розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.

Тяжкі інфекції/сепсис	
Фактори ризику та групи ризику	<p><i>Тяжкі інфекції/сепсис</i></p> <p>Комбіноване застосування імуносупресорів асоційоване з підвищеним ризиком серйозних інфекцій.^{Error! Reference source not found.} Фактори ризику включають вік > 65 років, одночасне застосування абатацепту та метотрексату (MTX).</p> <p><i>Реактивація вірусу гепатиту В</i></p> <p>Імуносупресія, у тому числі у пацієнтів, які отримують хіміотерапію та імуносупресивну терапію, розглядається як фактор високого ризику у пацієнтів, позитивних за поверхневим антигеном гепатиту В (HBsAg). Профілактика ентекавіром або тенофовіром протягом 6-12 місяців після закінчення імуносупресивної терапії вважається обов'язковою для цих пацієнтів. Крім того, для запобігання реактивації ВГВ у серологічно негативних випадках для пацієнтів із запальним захворюванням кишечника (ЗЗК) рекомендується проходити регулярні обстеження та вакцинацію. У нещодавньому дослідженні було виявлено, що HBsAg разом із виявленою ДНК ВГВ, введенням ритуксимабу або лікуванням стероїдами були незалежними факторами ризику, що призводять до реактивації ВГВ.</p> <p>Ризик реактивації ВГВ у HBsAg-негативних пацієнтів був оцінений Hui та співавт. (Hui C, Cheung W, Zhang H, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Gastroenterology. 2006;131:59-68) на рівні 3-10 % у дослідженні 244 пацієнтів з лімфомаю. Головним чином це пояснювалося одночасним прийомом ритуксимабу та стероїдних лікарських засобів.</p> <p><i>Опортуністичні інфекції</i></p> <p>Фактори ризику включають вік > 65 років та одночасне застосування абатацепту та MTX. Пацієнти, які страждають хронічними інфекціями або мають в анамнезі рекурентні інфекції, або пацієнти, які подорожували або жили в ендемічних за гістоплазмозом, бластомікозом тощо районах, можуть становити групу ризику щодо опортуністичних інфекцій.</p> <p><i>Туберкульоз</i></p> <p>Певні групи з послабленим імунітетом, такі як пацієнти з ВІЛ та пацієнти, які отримують імуносупресивну терапію, мають більший ризик зараження туберкульозом, а також реактивації туберкульозу. Фактори ризику включають вік > 65 років, одночасне застосування абатацепту та MTX.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><Рутинні заходи з мінімізації ризиків></p> <p>Розділи 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 SmPC і розділи 2 та 4 листка-вкладки; розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>Відпуск лише за рецептом</p> <p><Додаткові заходи з мінімізації ризику></p> <p>Картка нагадування пацієнта</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><Додаткові заходи з фармаконагляду></p> <p>Реєстри: BSRBR-RA, ARTIS, RABBIT, BIOBADASER</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.</p>

Демієлінізуючі розлади	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	Дослідження SB2-G31-RA; SmPC Фліксабі, розділ 4.8. «Побічні реакції» і розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»; розділи «Побічні реакції», «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з вже існуючим розсіяним склерозом (РС) або синдромом Гійєна – Барре належать до групи високого ризику. Крім того, родичі першого ступеня спорідненості пацієнтів з РС мають підвищену схильність до розвитку РС відносно ризику у братів і сестер віком від 18 до 36 років, докази, які переконливо свідчать про те, що інгібітори ФНП не слід застосовувати родичам першого ступеня пацієнтів з РС.
Заходи з мінімізації ризику	<Рутинні заходи з мінімізації ризиків> Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 SmPC і розділ 4 листка-вкладки; розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Відпуск лише за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	<Додаткові заходи з фармаконагляду> Реєстри: BSRBR-RA, ARTIS, RABBIT, BIOBADASER Див. розділ II.C цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.

Зараження після вакцинації БЦЖ та агранулоцитоз у немовлят, які піддавалися впливу Фліксабі внутрішньоутробно	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	SmPC для Фліксабі та препарату Ремікейд [®] , розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні» та розділ 4.6 «Репродуктивна функція, вагітність і годування груддю»; розділи «Особливості застосування», «Застосування в період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування лікарського засобу; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.
Фактори ризику та групи ризику	Інфліксімаб проникає через плаценту і був виявлений у сироватці крові немовлят протягом 12 місяців після народження. Після впливу інфліксімабом <i>in utero</i> у немовлят може бути підвищений ризик виникнення інфекції, включаючи тяжку дисеміновану інфекцію, яка може призвести до летального наслідку. Не рекомендується застосовувати живі вакцини (наприклад, вакцину БЦЖ) немовлятам, які зазнали впливу інфліксімабу внутрішньоутробно, протягом 12 місяців після народження. Також повідомлялося про випадки агранулоцитозу.
Заходи з мінімізації ризику	<Рутинні заходи з мінімізації ризиків> Розділи 4.2, 4.4, 4.6. та 4.8 SmPC і розділ 4 листка-вкладки; розділи «Особливості застосування», «Застосування в період вагітності або годування груддю», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Відпуск лише за рецептом <Додаткові заходи з мінімізації ризику> Картка нагадування пацієнта (тільки БЦЖ)

Зараження після вакцинації БЦЖ та агранулоцитоз у немовлят, які піддавалися впливу Фліксабі внутрішньоутробно	
Додаткові заходи з фармаконагляду	<Додаткові заходи з фармаконагляду> Реєстри: BSRBR-RA, ARTIS, RABBIT, BIOBADASER Див. розділ П.С цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.
Злоякісні новоутворення	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	Дослідження SB2-G31-RA; SmPC для Фліксабі та препарату Ремікейд®, розділ 4.8 «Побічні реакції» та розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»; розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.
Фактори ризику та групи ризику	<p><i>Злоякісні новоутворення</i></p> <p>Пацієнти зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі. Пацієнти з підвищеним ризиком злоякісних новоутворень через надмірне паління. При розгляді терапії блокаторами ФНП пацієнтів із злоякісними новоутвореннями в анамнезі або щодо продовження лікування пацієнтів, в яких розвивається злоякісне новоутворення. Пацієнти з псоріазом та наявністю в анамнезі інтенсивної імуносупресивної терапії або тривалої PUVA-терапії.</p> <p><i>Лімфома</i></p> <p>Існує передумова підвищеного ризику розвитку лімфоми та лейкемії у пацієнтів із довготривалим високоактивним запальним ревматоїдним артритом (РА).</p> <p>Дослідження, проведені Askling та співавт. (Askling J, Fored C, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005;64:1414-20.) та Baecklund та співавт. (Baecklund E, Pliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2006;54:692-701) показали, що пацієнти з РА мають приблизно у 2 рази більший ризик розвитку лімфоми та лейкемії. Підвищення ризику лімфоми обмежується тими пацієнтами з ревматоїдним артритом, які мають тривале і дуже тяжке захворювання.</p> <p>У проспективному дослідженні, призначеному для визначення частоти виникнення лімфом серед пацієнтів із РА, ті, у яких розвинулася лімфома (незалежно від лікування), були значно старшими, мали більше супутніх захворювань, частіше були чоловіками, мали більш високий рівень освіти частіше були європейської раси нелатиноамериканського походження порівняно з тими, у кого не розвинулась лімфома.</p> <p><i>Гепатолієнальна Т-клітинна лімфома (HSTCL)</i></p> <p>Переважає більшість випадків HSTCL із застосуванням інфліксімабу спостерігалася у пацієнтів із хворобою Крона (ХК) або виразковим колітом (ВК), причому більшість із них виникала у підлітків або молодих дорослих осіб чоловічої статі. Майже всі пацієнти отримували лікування азатиоприном (AZA) або 6-меркаптопурином (6-MP) одночасно з інфліксімабом або безпосередньо перед його застосуванням. Потенційний ризик при комбінації AZA або 6-MP та інфліксімабу слід ретельно оцінити, оскільки ризик розвитку HSTCL у таких пацієнтів неможливо виключити.</p>

Злоякісні новоутворення	
	<p><i>Злоякісні новоутворення у дітей</i></p> <p>Відповідно до SmPC та інструкції для медичного застосування лікарських засобів Ремікейд® та Фліксабі, діти та підлітки, які зазнали впливу інфліксімабу, входять до груп ризику (Remicade®: EPAR - Product Information; Annex I, Summary of product characteristics (SmPC). EMA. (Sep 2014). 25/09/2014 Remicade® EMEA/H/C/000240-II/0179. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human_/000240/WC500050888.pdf, Flixabi. Summary of Product Characteristics (SmPC)-Annex I). Першопричинні аутоімунні захворювання та одночасне застосування імуносупресорів може збільшити ризик розвитку злоякісних пухлин серед пацієнтів, які приймають інфліксімаб; однак чіткого причинно-наслідкового зв'язку встановити не вдалося.</p> <p><i>Лейкемія</i></p> <p>Відповідно до SmPC та інструкцій для медичного застосування лікарських засобів Ремікейд® та Фліксабі, пацієнти із тривалим, високоактивним запальним захворюванням, а також пацієнти зі злоякісними новоутвореннями в анамнезі мають підвищений ризик розвитку лейкемії після лікування інфліксімабом. Також слід бути обережними пацієнтам із псоріазом і наявністю в анамнезі інтенсивної імуносупресивної терапії або тривалої PUVA-терапії. Слід з обережністю приймати рішення щодо лікування пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень через надмірне паління або хронічне обструктивне захворювання легень. Не можна виключати ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей та підлітків, які отримують блокатори ФНП.</p> <p><i>Меланома</i></p> <p>Пацієнти з факторами ризику раку шкіри. Серед пацієнтів, яких розглядають для лікування ФНП, пацієнти із злоякісними новоутвореннями в анамнезі, або пацієнти, у яких злоякісне новоутворення розвивалося під час лікування та розглядають можливість продовження лікування. Пацієнти з псоріазом та наявністю в анамнезі інтенсивної імуносупресивної терапії або тривалої PUVA-терапії.</p> <p><i>Карцинома Меркеля</i></p> <p>Такі фактори, як літній вік, імуносупресія (наприклад, трансплантація органів та ВІЛ), інші види раку та вплив УФ-променів можуть збільшити ризик розвитку карциноми Меркеля.</p> <p><i>Рак шийки матки</i></p> <p>Популяційне ретроспективне когортне дослідження, в якому використовуються дані шведських національних реєстрів охорони здоров'я, виявило збільшення захворюваності на рак шийки матки у жінок з ревматоїдним артритом, які отримували інфліксімаб, порівняно з пацієнтами, які не отримували біологічних лікарських засобів, або серед загальної популяції, включаючи пацієнтів старше за 60 років.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><Рутинні заходи з мінімізації ризиків></p> <p>Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 SmPC і розділи 2 та 4 листка-вкладки; розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>Відпуск лише за рецептом</p>

Злоякісні новоутворення	
Додаткові заходи з фармаконагляду	<Додаткові заходи з фармаконагляду> Реєстри: BSRBR-RA, ARTIS, RABBIT, BIOBADASER Див. розділ II.C цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.

II.B.2 Важливі потенційні ризики

Карцинома/дисплазія товстого кишечника (у дітей із виразковим колітом)	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	SmPC для Фліксабі та препарату Ремікейд [®] , розділ 4.8 «Побічні реакції» та розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи при застосуванні»; розділи «Побічні реакції» та «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарських засобів; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з анамнезом злоякісних новоутворень, із тривалими виразковим колітом (БК) або первинним склерозуючим холангітом (ПСХ), з колоректальним раком у сімейному анамнезі.
Заходи з мінімізації ризику	<Рутинні заходи з мінімізації ризиків> Розділи 4.2 та 4.4 SmPC та розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Відпуск лише за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	<Додаткові заходи з фармаконагляду> Див. розділ II.C цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.

Імуногенність	
Доказ зв'язку ризику з лікарським засобом	SmPC та інструкції для медичного застосування лікарських засобів Фліксабі та Ремікейд [®] ; наукові публікації. Достовірність доказів не застосовується, оскільки інформація узгоджується з профілем безпеки референтного ЛЗ відповідно до нормативних вимог до біосимілярів.
Фактори ризику та групи ризику	Відповідна інформація буде зібрана потім протягом післяреєстраційного періоду
Заходи з мінімізації ризику	<Рутинні заходи з мінімізації ризиків> Розділ 4.8 SmPC та розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Відпуск лише за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	<Додаткові заходи з фармаконагляду> Контролюйте супутні побічні явища (див. Рутинні заходи з фармаконагляду) у вже запропонованому реєстрі у плані управління ризиками (ПУР) для Фліксабі: BSRBR-RA, ARTIS, RABBIT, BIOBADASER Див. розділ II.C цього резюме для огляду програми післяреєстраційної оцінки.

II.B.3 Відсутня інформація

Відсутні

II.C Програма післяреєстраційної оцінки

II.C.1 Дослідження, які є обов'язковими при реєстрації

Немає досліджень, які б були обов'язковими для реєстрації лікарського засобу Фліксабі або конкретних зобов'язань.

II.C.2 Інші дослідження у програмі післяреєстраційної оцінки

<BSRBR-RA – реєстр по біопрепаратам Британського товариства ревматології – ревматоїдний артрит>

Мета дослідження: затверджений загальнодержавний реєстр пацієнтів з ревматологічними розладами, які отримують біопрепарати. Реєстр розроблений як національне проспективне дослідження, основною метою якого є оцінка довгострокової токсичності від застосування цих засобів у рутинній практиці.

<ARTIS – антиревматична терапія у Швеції>

Мета дослідження: національне проспективне, спостережне, неконтрольоване когортне дослідження, метою якого є оцінка ризику виникнення обраних побічних явищ (ПЯ) у пацієнтів із РА, ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та іншими ревматичними захворюваннями, які отримували інфліксімаб.

<RABBIT-RA – спостереження за біологічною терапією при ревматоїдному артриті – ревматоїдний артрит>

Мета дослідження: проспективне когортне дослідження, метою якого є оцінка довгострокової ефективності, безпеки та витрат, пов'язаних із терапією інгібіторами фактора некрозу пухлин при лікуванні РА, та порівняння цього з когортою пацієнтів з РА, які отримують базові протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання (БПРП), що не є біопрепаратами.

<BIOBADASER – іспанський реєстр побічних явищ біологічної терапії>

Мета дослідження: 1. Визначити відповідні побічні явища, що виникають під час лікування ревматичних захворювань за допомогою біологічної терапії та оцінити частоту їх виникнення; 2. Виявити несподівані побічні явища; 3. Визначити відповідні побічні явища, що виникають після припинення лікування; 4. Оцінити відносний ризик виникнення побічних явищ при біологічній терапії у пацієнтів із РА порівняно з тими, хто не піддавався цим методам лікування; 5. Визначити фактори ризику розвитку побічних реакцій за допомогою цих методів лікування; 6. Оцінити в не експериментальних умовах тривалість лікування до призупинення прийому біологічних лікарських засобів у пацієнтів з ревматичними захворюваннями, а також причин переривання лікування.