

ЧАСТИНА VI. РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ для лікарського засобу Елідел® (Пімекролімус), крем для зовнішнього застосування 1%

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Елідел. В ПУР детально описуються важливі ризики лікарського засобу Елідел та як ці ризики можна мінімізувати.

В Інструкції для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу Елідел надається важлива інформація для медичних працівників і пацієнтів про те, як його слід застосовувати.

Нові важливі ризики або зміни до поточних будуть включені в оновлений ПУР лікарського засобу Елідел.

I. Лікарський засіб і показання до його застосування

Лікарський засіб Елідел показаний для лікування пацієнтів віком від 3 місяців з легким та помірним атопічним дерматитом, якщо лікування кортикостероїдами для місцевого застосування небажане чи неможливе, наприклад при:

- непереносимості місцевих кортикостероїдів;
- недостатньому ефекті від місцевих кортикостероїдів;
- потребі використання на обличчі та шиї, де тривале періодичне застосування кортикостероїдів може бути недоречним.

Лікарський засіб містить пімекролімус як діючу речовину і призначений для зовнішнього застосування на шкірі у формі 1%-го крему.

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

Важливі ризики лікарського засобу Елідел, а також заходи щодо мінімізації таких ризиків описані нижче.

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

- Конкретна інформація, зокрема попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, в інструкції для медичного застосування, адресована пацієнтам і медичним працівникам;
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки: кількість лікарського засобу в упаковці підібрана так, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Категорія відпуску лікарського засобу: спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнтам (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів, постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні явища, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ),

з метою вжиття негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

II.A Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації

Важливі ризики лікарського засобу Елідел – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб пацієнти могли безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це ризики, для яких є достатні докази зв'язку з використанням лікарського засобу Елідел. Потенційні ризики – це ризики, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського засобу, яка наразі відсутня і яку потрібно зібрати (наприклад, щодо довгострокового застосування лікарського засобу/ застосування в особливих групах пацієнтів тощо).

Таблиця 1. Резюме проблем безпеки

Перелік важливих ризиків і відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	1. Застосування за незареєстрованими показаннями, крім атопічного дерматиту (АД).
Важливі потенційні ризики	1. Злоякісні захворювання шкіри. 2. Лімфома (системна імуносупресія). 3. Інші злоякісні захворювання (відмінні від лімфоми чи уражень шкіри).
Відсутня інформація	Відсутня

II.B Резюме важливих ризиків

Таблиця 2. Важливий ідентифікований ризик: Застосування за незареєстрованими показаннями, крім АД

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, наприклад даних доклінічних досліджень, підтверджених клінічними даними, даними клінічних досліджень, епідеміологічних досліджень, а також зі спонтанних джерел даних, включно з даними, опублікованими в літературі, а також з урахуванням можливих пов'язаних небажаних клінічних наслідків, ця проблема безпеки була класифікована як важливий ідентифікований ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: – Розділ «Показання» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: – Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: – Моніторинг застосування Еліделу за незареєстрованими показаннями, крім АД, у межах подальших ПУР.

Таблиця 3. Важливий потенційний ризик: Злоякісні захворювання шкіри

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, наприклад даних доклінічних досліджень, підтверджених клінічними даними, даними клінічних досліджень, епідеміологічних досліджень, а також зі спонтанних джерел даних, включно з даними, опублікованими в літературі, а також з урахуванням можливих пов'язаних небажаних клінічних наслідків, ця проблема безпеки була класифікована як важливий потенційний ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з імунodefіцитом, пацієнти з гострими шкірними вірусними інфекціями, пацієнти з синдромом Нетертона, пацієнти з тяжкими запаленнями або пошкодженнями шкіри (наприклад, пацієнти з еритродермією), пацієнти з потенційно злоякісними або передзлоякісними ураженнями шкіри.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: – Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: – Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: – Оцінка всіх наявних даних з безпеки компанією-партнером Bausch на засіданнях PEER DSMB (Рада моніторингу безпеки даних) (PEER – неінтервенційне дослідження ASM981C2311, спонсороване компанією-партнером).

Таблиця 4. Важливий потенційний ризик: Лімфома (системна імуносупресія)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На основі даних, отриманих із численних джерел, наприклад даних доклінічних досліджень, підтверджених клінічними даними, даними клінічних досліджень, епідеміологічними дослідженнями, а також зі спонтанних джерел даних, включно з даними, опублікованими в літературі, протоколами засідань Глобальної DSMB, а також з урахуванням можливих пов'язаних небажаних клінічних наслідків, ця проблема безпеки була класифікована як важливий потенційний ризик. Хоча в дослідженнях на тваринах були отримані свідчення канцерогенної дії (лімфома) під час перорального застосування інгібіторів кальциневрину, немає жодних доказів системної імуносупресії в людей при зовнішньому застосуванні таких препаратів. Хоча рівень пімекролімусу в крові після зовнішнього застосування у формі 1%-го крему є дуже низьким (максимум 2,6 нг/мл за даними програми реєстрації), потенційний ризик системної імуносупресії і розвитку злоякісних новоутворень не можна виключати з
---	--

	урахуванням механізму дії лікарського препарату <i>in vitro</i> і досвіду застосування лікарських засобів цього класу (інгібітори кальциневрину для зовнішнього застосування (Topical Calcineurin Inhibitors, TCI)) у разі системного застосування у пацієнтів, які перенесли трансплантацію. Отже, ризик лімфоми (зокрема, асоційованої з імуносупресією лімфоми В-клітин, позитивних до вірусу Епштейна — Барр) потребує ретельного моніторингу в межах післяреєстраційного нагляду. Поза тим, найважливішим є факт того, що за результатами повторного оцінювання в дослідженні токсичного впливу під час перорального введення мавпам (0370001), а також повторного оцінювання результатів впливу на селезінку та лімфатичні вузли (DMPK R1000544) було виявлено, що межа безпеки для людини може бути визначена: вона в 33 рази перевищує рівень терапевтичної системної експозиції, що є значущим. Отже, зовнішнє застосування пімекролімусу у формі 1%-го крему не призводить до утворення високих рівнів пімекролімусу в локальних (дренуючих) лімфатичних вузлах та інших потенційних тканинах-мішенях. Характеристики експозиції у тканинах після зовнішнього застосування принципово відрізняються від характеристик при пероральному застосуванні у високих дозах. Отже, потенційний ризик лімфоми після зовнішнього застосування лікарського засобу Елідел, потрібно класифікувати як набагато нижчий за оцінку, надану на час підготовки першого ПУР (2006 р., компанія Novartis). Цей висновок підтверджений результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать про те, що пімекролімус у разі зовнішнього застосування не асоціюється зі зростанням ризику лімфоми в пацієнтів з АД. Фактично, епідеміологічні дослідження свідчать про зростання ризику лімфоми, асоційованої із власне АД, зокрема тяжким.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з імунodefіцитом (наприклад, СНІД) або пацієнти з уже наявними передзловякісними ураженнями шкіри (наприклад, шкірна Т-клітинна лімфома).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: – Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: – Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: – Оцінка всіх наявних даних з безпеки компанією-партнером Bausch на засіданнях PEER DSMB (Рада моніторингу безпеки даних) (PEER – неінтервенційне дослідження ASM981C2311, спонсороване компанією-партнером).

Таблиця 5. Важливий потенційний ризик: Інші злоякісні захворювання (відмінні від лімфоми чи уражень шкіри)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, наприклад даних доклінічних досліджень, підтверджених клінічними даними, даними клінічних досліджень, епідеміологічних досліджень, а також зі спонтанних джерел даних, включно з даними, опублікованими в літературі, а також з урахуванням можливих пов'язаних небажаних клінічних наслідків і протоколами засідань Глобальної DSMB, ця проблема безпеки була класифікована як важливий потенційний ризик. Найважливішим є факт того, що за результатами повторного оцінювання в дослідженні токсичного впливу під час перорального введення мавпам (0370001), а також повторного оцінювання результатів впливу на селезінку та лімфатичні вузли (DMPK R1000544) було виявлено, що межа безпеки для людини може бути визначена: вона в 33 рази перевищує рівень терапевтичної системної експозиції, що є значущим. Отже, зовнішнє застосування пімекролімусу у формі 1%-го крему не призводить до утворення високих рівнів пімекролімусу в локальних (дренуючих) лімфатичних вузлах та інших потенційних тканинах-мішенях. Характеристики експозиції у тканинах після зовнішнього застосування принципово відрізняються від характеристик при пероральному застосуванні у високих дозах. Отже, потенційний ризик лімфоми після зовнішнього застосування лікарського засобу Елідел, потрібно класифікувати як набагато нижчий за оцінку, надану на час підготовки першого ПУР (2006 р., компанія Novartis).
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з імунodefіцитом.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: – Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: – Відсутні.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Додаткова діяльність з фармаконагляду: – Оцінка всіх наявних даних з безпеки компанією-партнером Bausch на засіданнях PEER DSMB (Рада моніторингу безпеки даних) (PEER – неінтервенційне дослідження ASM981C2311, спонсороване компанією-партнером).

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Проведення зазначених нижче досліджень є умовою надання реєстраційного посвідчення для ділового партнера — компанії Bausch Health.

Проспективне 10-річне обсерваційне реєстрове дослідження за участю дітей віком від 2 до 17 років (на момент залучення в дослідження) з atopічним дерматитом (АД), у яких для лікування АД застосовували лікарський засіб Елідел – Pediatric Eczema Elective Registry [PEER], код дослідження: ASM981C2311.

Мета дослідження: оцінити довгостроковий ризик розвитку злоякісних новоутворень у дітей з atopічним дерматитом при застосуванні пімекролімусу.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Необхідність проведення досліджень лікарського засобу Елідел у регіоні ЄЕЗ та Великій Британії, відсутня.