

ЧАСТИНА VI РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу адаліумабу¹

Цей документ — резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Абрілада. У ПУР детально описані важливі ризики застосування препарату Абрілада, шляхи мінімізації цих ризиків та отримання детальних даних про ризики та невизначені питання (відсутньої інформації) стосовно препарату Абрілада.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Абрілада надає основну інформацію медичним працівникам і пацієнтам про належне застосування адаліумабу.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Абрілада потрібно розглядати в контексті всього обсягу цієї інформації включно зі звітом про оцінювання та оглядом, написаним доступною мовою, які входять до Європейського публічного звіту з оцінювання лікарського засобу (European Public Assessment Report, EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем безпеки будуть включені в оновлення ПУР для адаліумабу.

I. Лікарський засіб і для чого він застосовується

Лікарський засіб Абрілада розробляється як біосиміляр до інноваційного лікарського засобу Хуміра (адаліумаб). Хуміра була розроблена і в даний час продається компанією AbbVie. Хуміра дозволена для застосування у дорослих за показаннями ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, аксіальний спондилоартрит, хвороба Крона, псоріаз, виразковий коліт та гнійний гідраденіт. Хуміра зареєстрована для застосування у пацієнтів дитячого віку для лікування ювенільного ідіопатичного артрита, ентезит-асоційованого артрита у дітей, хвороби Крона у дітей, псоріаза у дітей, гнійного гідраденіта, увеїта та виразкового коліта. В якості активної речовини містить адаліумаб, застосовується підшкірно. Показаннями для застосування лікарського засобу Абрілада є всі показання, затверджені для лікарського засобу Хуміра.

Більш детальну інформацію про оцінку користі Абрілада можна знайти в EPAR на Абрілада, у тому числі у резюме доступною мовою на веб-сайті ЕМА, на веб-сторінці лікарського засобу.

II. Ризики, асоційовані із застосуванням лікарського засобу, та заходи мінімізації або подальшого опису ризиків

Важливі ризики для адаліумабу разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованих досліджень для того, щоб дізнатися більше про ризики адаліумабу, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених при застосуванні лікарських засобів, можуть бути наступними:

- особлива інформація, а саме попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання, в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці підбирається таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;

- передбачена законом категорія відпуску лікарського засобу, тобто спосіб його видачі споживачам (наприклад, лише за рецептом лікаря чи без рецепта), що може допомогти мінімізувати ризики.

¹ Зміни вважаються важливими, якщо вони стосуються наступного: нові проблеми з безпеки або важливі зміни/усунення відомих проблем з безпеки, значні зміни у плані фармаконагляду (наприклад, додавання нових досліджень або завершення поточних досліджень), будь-який «додатковий захід з мінімізації ризику», який додається або вилучається, рутинна діяльність з мінімізації ризику, що рекомендує конкретні клінічні заходи для усунення ризику.

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

Для Абрілада ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризику, зазначеними у відповідних важливих ризиках, наведених нижче.

Картки-пам'ятки для пацієнтів щодо наступних важливих ризиків:

- тяжкі інфекції;
- туберкульоз;
- демієлінізуючі розлади (включаючи розсіяний склероз, синдром Гієна–Барре та неврит зорового нерва);
- захворювання, спричинене бактерією *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ) після щеплення живою вакциною БЦЖ немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу препарату Абрілада.

Додатково до цих заходів, інформація про побічні реакції безперервно збирається та регулярно аналізується для того щоб можна було негайно вжити необхідні заходи. Ці заходи є рутинними заходами з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання адалімумабу ще не доступна, вона зазначається в розділі «відсутня інформація» нижче.

II.A. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики адалімумабу — це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації, щоб лікарський засіб можна було застосовувати безпечно.

Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми безпеки, для яких існує достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням адалімумабу. Потенційні ризики — це проблеми, щодо яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі доступних даних, але цей зв'язок ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація — це інформація про безпеку лікарського засобу, якої наразі бракує і яку потрібно зібрати (наприклад, щодо довгострокового застосування препарату).

Таблиця 23. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	• Тяжкі інфекції • Туберкульоз • Злоякісні новоутворення • Демієлінізуючі розлади (включаючи розсіяний склероз, синдром Гієна–Барре та неврит зорового нерва) • захворювання, спричинене бактерією <i>Bacillus Calmette–Guérin</i> (БЦЖ) після щеплення живою вакциною БЦЖ немовлят, які
--------------------------------------	--

	зазнали внутрішньоутробного впливу препарату Абрілада
Важливі потенційні ризики	• Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія • Синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії • Аденокарцинома товстої кишки у пацієнтів з виразковим колітом
Відсутня інформація	• Інформацію щодо довгострокової безпеки лікування дітей віком від 6 до 18 років із хворобою Крона • Епізодичне лікування при виразковому коліті • Інформацію щодо довгострокової безпеки лікування дітей віком від 6 до 18 років із виразковим колітом

II.B. Резюме важливих ризиків

Таблиця 24. Важливий ідентифікований ризик: тяжкі інфекції

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень (розробник оригінального препарату та Pfizer), реєстрів та постреєстраційних даних розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику розвитку інфекцій загалом можуть включати похилий вік, порушення функції імунної системи, наявність супутніх захворювань, а також тривалість впливу та кількість супутніх імуносупресивних терапій. Інфекції, що становлять серйозний ризик для людей похилого віку, включають респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія, грип і туберкульоз), бактеріємію, інфекції сечовивідних шляхів, сальмонельоз, гепатити та нозокоміальні інфекції.¹⁸ Під час прийому адаліумабу ризик розвитку інфекції може зростати, особливо якщо ви старші 65 років, приймаєте імуносупресивне лікування (наприклад, 6-МП, АЗА), багато палите або маєте в анамнезі знижену функцію легень. Інфекції можуть бути серйозними, а в рідкісних випадках - небезпечними для життя.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Регулярне повідомлення про ризики</u> Інструкція для медичного застосування, розділ «Протипоказання». Інструкція для медичного застосування, розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування, розділ «Побічні реакції». Для інформування пацієнтів про цей ризик відповідний текст міститься в Інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику</u> Картка-пам'ятка для пацієнта.
Додаткові заходи з	Відсутні.

фармаконагляду	
----------------	--

Таблиця 25. Важливий ідентифікований ризик: туберкульоз (ТБ)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень (розробник оригінального препарату та Pfizer), реєстрів та постреєстраційних даних розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику інфекцій загалом можуть включати підвищений вік, порушення функції імунної системи, наявність супутніх захворювань, а також тривалість впливу та кількість супутніх імуносупресивних терапій. Інфекції, що становлять серйозний ризик для людей похилого віку, включають респіраторні інфекції (наприклад, пневмонія, грип та туберкульоз), бактеріємію, інфекції сечовивідних шляхів, сальмонельоз, гепатити та нозокоміальні інфекції. ¹⁸
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> Інструкція для медичного застосування, розділ «Протипоказання». Інструкція для медичного застосування, розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування, розділ «Побічні реакції». Для інформування пацієнтів про цей ризик відповідний текст також міститься в Інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</u> Картка-пам'ятка для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 26. Важливий ідентифікований ризик: злоякісні новоутворення

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень (розробник оригінального препарату та Pfizer) і постреєстраційних даних розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку неходжкінської лімфоми, включають ослаблену імунну систему (наприклад, спадкові захворювання, певні препарати, що застосовуються після трансплантації органів), інфекції (наприклад, ВІЛ, вірус Епштейна — Барр, <i>H. pylori</i> , HTLV-I та гепатит C), а також вік (понад 60 років). ⁵⁴ Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ходжкінської лімфоми, включають ослаблену імунну систему (наприклад, спадкові захворювання, певні препарати після

	трансплантації органів), вірусні інфекції (наприклад, ВІЛ, вірус Епштейна — Барр), а також вік (підлітки та дорослі у віці 15–35 років і дорослі віком 55 років і старше).⁵⁴ Проспективне обсерваційне когортне дослідження 19 486 пацієнтів із ЗЗК, включаючи 7 727 пацієнтів з виразковим колітом або неklasифікованим ЗЗК, показало підвищений ризик розвитку лімфопроліферативних розладів у пацієнтів, які отримували тіопурини, порівняно з тими, хто ніколи не отримував ці препарати (hazard ratio: 5,28 [95% ДІ: 2,01–13,9]).⁵⁵ Попередня та супутня терапія тіопуринами, ймовірно, сприяє ризику в пацієнтів із ЗЗК. Інші фактори ризику можуть бути, а можуть і не бути характерними для гепатоспленічної Т-клітинної лімфоми (HSTCL), яка є рідкісною.^{56 57} Фактори ризику розвитку лейкемії залежать від її типу. Загалом, до факторів, пов'язаних із підвищеним ризиком лейкемії, належать куріння, вплив певних хімічних речовин, таких як бензол, вплив радіації, попередня хіміо- або радіотерапія, деякі спадкові чи генетичні порушення, певні захворювання крові та сімейний анамнез лейкемії.⁵⁴ Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком раку шкіри, включають вплив радіації (наприклад, сонячне випромінювання, засмага, променева терапія), особистий або сімейний анамнез меланоми, світлу шкіру, певні препарати (наприклад, антибіотики, гормони, антидепресанти⁵⁸), медичні стани або препарати, що пригнічують імунну систему, пошкодження шкіри (старі рубці, опіки, виразки або ділянки запалення), а також вплив миш'яку.⁵⁹ Додатковими факторами, що підвищують ризик плоскоклітинної карциноми, є інфікування вірусом папіломи людини (ВПЛ) та актинічний кератоз.⁵⁹ Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку меланоми, включають УФ-випромінювання (наприклад, сонячне світло, засмага), особистий анамнез меланоми, сімейний анамнез меланоми, світлу шкіру, певні лікарські препарати (наприклад, антибіотики, гормони, антидепресанти), медичні стани, що пригнічують імунну систему, або лікування препаратами, що пригнічують імунітет, диспластичний невус та велику кількість звичайних родимок.⁵⁹ Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку карциноми Меркеля (МСС), включають похилий вік, імуносупресію (наприклад, після трансплантації органів, при ВІЛ), інші види раку (наприклад, плоскоклітинна карцинома, базальноклітинна карцинома, хвороба Бовена, внутрішні злоякісні новоутворення та гематологічні неоплазії), а також вплив УФ-випромінювання.⁶⁰
	Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком клітинної

	карциноми Меркеля (МСС), включають літній вік, імуносупресію (наприклад, трансплантація органів, ВІЛ), інші види раку (наприклад, плоскоклітинний рак, базальноклітинний рак, хвороба Боуена, злоякісні новоутворення внутрішніх органів та гематологічні новоутворення) та вплив ультрафіолетового випромінювання. ⁶⁰
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> Інструкція для медичного застосування, розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування, розділ «Побічні реакції». Для інформування пацієнтів про цей ризик відповідний текст також міститься в Інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</u> Картка-пам'ятка для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 27. Важливий ідентифікований ризик: демієлінізуючі розлади (включаючи розсіяний склероз, синдром Гійєна-Барре та неврит зорового нерва)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку розсіяного склерозу, включають генетичну схильність (наприклад, HLA-DR2 (HLA-DRB1*15)), етнічне походження (біла раса), жіночу стать, інфекцію вірусом Епштейна — Барр, куріння, широту/дефіцит вітаміну D та ранній вплив факторів довкілля. ⁷⁰ Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку синдрому Гієна — Барре (GBS), включають чоловічу стать, інфекцію <i>Campylobacter jejuni</i> , деякі вакцини та похилий вік. ⁷¹ У пацієнтів з інтермедіарним увеїтом спостерігається висока поширеність демієлінізації. ^{66 72 73}
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> Інструкція для медичного застосування, розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування, розділ «Побічні реакції». Для інформування пацієнтів про цей ризик відповідний текст також міститься в Інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</u>

	Картка-пам'ятка для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 28. Важливий ідентифікований ризик: захворювання, спричинене бактерією *Bacillus Calmette–Guérin* (БЦЖ) після щеплення живою вакциною БЦЖ немовлят, які зазнали внутрішньоутробного впливу адалімумабу

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень Innovator.
Фактори ризику та групи ризику	Немовлята, які <i>внутрішньоутробно</i> отримували адалімумаб
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне попередження про ризики</u> Інструкція для медичного застосування, розділ «Особливості застосування». Інструкція для медичного застосування, розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю, вплив на фертильність». Для інформування пацієнтів про цей ризик відповідний текст також міститься в Інструкції для медичного застосування. Категорія відпуску: за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> картка-пам'ятка для пацієнта
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 29. Важливий потенційний ризик: прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень та післяреєстраційні дані Innovator.
Фактори ризику та групи ризику	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) переважно виникає у пацієнтів із тяжким імунodefіцитом. Наразі понад 80% випадків ПМЛ діагностуються у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом. ⁷⁵ До ери ВІЛ/СНІДу понад 60% випадків ПМЛ спостерігалися в пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями, причому найвищу частоту було зафіксовано серед пацієнтів із хронічним лімфоцитарним лейкозом. ⁷⁷ Інші імуносупресивні стани, що підвищують ризик розвитку ПМЛ, включають злоякісні новоутворення, трансплантацію органів, системний червоний вовчак (СЧВ) та інші ревматичні захворювання. ^{78 77 79 80 81} Ймовірний механізм розвитку ПМЛ полягає у реактивації поліомавірусу JC у головному мозку, яка, як вважається,

	запускається тяжкою імуносупресією, зокрема при ВІЛ-інфекції. Немає відомих асоціацій ПМЛ із застосуванням адаліумабу або інших інгібіторів ФНП. Однак через те, що ПМЛ є рідкісним і часто летальним станом, його можливе виникнення у пацієнтів, які отримують біологічні препарати, включно з адаліумабом, перебуває під спостереженням.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 30. Важливий потенційний ризик: синдром оборотної задньої лейкоенцефалопатії (СЗЗЛ)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень і постреєстраційні дані розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Підозрювані етіології в опублікованих серіях випадків включали гіпертензію (68%), еклампсію (11%), застосування інгібіторів кальциневрину (11%) та інші (11%). Супутні захворювання були поширеними і включали гіпертензію (53%), захворювання нирок (45%), залежність від діалізу (21%), трансплантацію органів/кісткового мозку (24%) та різні злоякісні новоутворення (32%). СЗЗЛ - це синдром, що характеризується головним болем, сплутаністю свідомості, судомами та втратою зору. Цей синдром з'являється у пацієнтів, які зазнають сильної імуносупресії внаслідок прийому лікарських засобів, подібних до тих, що застосовуються для боротьби з відторгненням. Припинення прийому препарату(ів) призводить до зворотного розвитку симптомів. Немає відомостей про зв'язок цього явища із застосуванням адаліумабу; однак були отримані рідкісні повідомлення про СЗЗЛ у пацієнтів, які застосовують адаліумаб, і хоча більшість з них мають інші причини, ці повідомлення перебувають під наглядом для виявлення можливого зв'язку.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 31. Важливий потенційний ризик: аденокарцинома товстої кишки у пацієнтів з виразковим колітом

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень розробника оригінального препарату.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку колоректального раку, включають вік понад 50 років, наявність колоректальних поліпів, генетичну схильність, особистий або сімейний анамнез деяких видів раку, тривалість перебігу виразкового коліту, його поширеність і тяжкість, супутній первинний склерозивний холангіт⁸⁴, а також діету та куріння⁸⁵. Існує відомий підвищений ризик аденокарциноми товстої кишки у пацієнтів з виразковим колітом, який збільшується із зростанням ступеня запалення кишечника та тривалістю захворювання. Оскільки раннє виявлення може знизити рівень захворюваності на аденокарциному товстої кишки, пацієнти з виразковим колітом — незалежно від терапії — повинні проходити рутинний скринінг (колоноскопію) частіше, ніж рекомендується для загальної популяції, відповідно до чинних клінічних настанов. Оскільки у пацієнтів, які отримують адаліумаб, може існувати підвищений ризик розвитку раку, невідомо, чи додатково збільшує ця терапія ризик аденокарциноми товстої кишки у пацієнтів з виразковим колітом. Тому випадки цього виду раку перебувають під спостереженням у зазначеній групі пацієнтів.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Регулярне повідомлення про ризики</u> Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. Розділ «Особливості застосування»: всім пацієнтам з виразковим колітом, які мають підвищений ризик розвитку дисплазії або карциноми товстої кишки (наприклад, пацієнти з тривалим виразковим колітом або первинним склерозуючим холангітом), або які мали в анамнезі дисплазію або карциному товстої кишки, слід регулярно проводити скринінг на дисплазію до початку терапії та протягом усього перебігу захворювання. Відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 32. Відсутня інформація: інформація про довгострокову безпеку при лікуванні дітей віком від 6 до 18 років, хворих на хворобу Крона

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Регулярне повідомлення про ризики</u> Розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування лікарського засобу Відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 33. Відсутня інформація: епізодичне лікування при виразковому коліті

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Регулярне повідомлення про ризики</u> Відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

Таблиця 34: відсутня інформація: інформація про довгострокову безпеку при лікуванні дітей віком від 6 до 18 років, хворих на виразковий коліт

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Регулярне повідомлення про ризики</u> Відпускається за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Відсутні.

П.С. План розробки в постмаркетинговий період

П.С.1. Дослідження, що є обов'язковими для отримання реєстраційного посвідчення

Відсутні дослідження, що є обов'язковими для отримання реєстраційного посвідчення для адалімумабу.

П.С.2. Інші дослідження плану післяреєстраційного розвитку

Відсутні.