

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОФЕВ (НІНТЕДАНІБ)

Цей документ являє собою резюме плану управління ризиками (ПУР) на лікарський засіб Офев. В ПУР детально описані важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Офев (як ці ризики можна мінімізувати), та як отримати більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) на фоні прийому лікарського засобу Офев.

В Короткій характеристиці лікарського засобу (SmPC) та інструкції для медичного застосування лікарського засобу Офев наведена важлива інформація для медичних працівників та пацієнтів про спосіб застосування лікарського засобу Офев.

Це резюме ПУР на лікарський засіб Офев слід прочитати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та його стисле викладення непрофесійною мовою, в рамках Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до існуючих включатимуться в оновлені редакції ПУР для лікарського засобу Офев.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

Лікарський засіб Офев схвалений для лікування ідіопатичного легеневого фіброзу, системного склерозу, пов'язаного із інтерстиціальним захворюванням легень, а також для лікування інших хронічних фіброзуючих інтерстиціальних захворювань легень (ІЗЛ) з прогресуючим фенотипом (всі показання до застосування див. у Короткій характеристиці лікарського засобу). В якості діючої речовини лікарський засіб містить нінтеданіб та застосовується перорально.

Додаткова інформація про оцінку користі від лікування лікарським засобом Офев представлена у EPAR на лікарський засіб Офев, включаючи його стисле викладення, на сайті ЕМА, на [веб-сторінці](#) в розділі «Лікарські засоби».

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

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Офев, а також заходи для мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження з більш детального вивчення ризиків, пов'язаних із застосуванням лікарського засобу Офев, наведені нижче.

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

- Особливу інформацію, а саме, попередження, запобіжні заходи та рекомендації стосовно належного застосування, в інструкції для медичного застосування, що надається пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі рекомендації щодо упаковки препарату;
- Затверджений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обирають таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Категорію відпуску препарату — як пацієнт отримує препарат (наприклад, за рецептом або без нього) може сприяти мінімізації ризиків.

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Окрім цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про небажані реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваного звіту з безпеки (РОЗБ), щоб, за необхідності, негайно вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять рутинні заходи фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Офев, відсутня, вона наведена під заголовком «відсутня інформація» нижче.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Офев, являють собою ризики, які вимагають вжиття спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації, отже, цей лікарський засіб можна застосовувати безпечно. Важливі ризики можуть вважатися ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики являють собою проблеми, стосовно яких є достатньо доказів зв'язку із прийомом лікарського засобу Офев. Потенційні ризики являють собою проблеми, стосовно яких зв'язок із прийомом цього препарату можливий на підставі наявних даних, але цей зв'язок досі не встановлений та вимагає подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського засобу, що наразі відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	Медикаментозно зумовлені ураження печінки (DILI) Кровотеча Інфаркт міокарда
Важливі потенційні ризики	Венозна тромбоемболія Артеріальна тромбоемболія, окрім інфаркту міокарда Перфорації Печінкова недостатність
Відсутня інформація	Лікування пацієнтів з системним склерозом, пов'язаним із інтерстиціальним захворюванням легень, та легеневою гіпертензією

II.B Резюме важливих ризиків

Важливі ідентифіковані ризики

Медикаментозно зумовлені ураження печінки (DILI)

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	У клінічних випробуваннях таке НЯ як підвищення рівнів печінкових ферментів та білірубіну частіше виникало у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Офев, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Крім того, підвищення рівнів печінкових ферментів є одним з найпоширеніших небажаних явищ, що спостерігались під час післяреєстраційного застосування, тоді як про DILI повідомлялось з частотою розвитку «нечасто».
Фактори ризику та групи ризику	В дослідженні, що базувалось на даних бази «Drug Induced Liver Injury Network» (DILIN) в США, вивчались характеристики пацієнтів з DILI віком від 65 років. В цій когорті (n=149) 60% пацієнтів були жінками, а 85% належали до європеїдної раси. Багато пацієнтів (58%) приймали щонайменше 6 препаратів. Серед пацієнтів з DILI протимікробні препарати були найпоширенішим класом ліків, асоційованих з цим НЯ (57,7%). Показання: ІЛФ: Результати більш широкого аналізу підгруп з розладами з боку печінки дозволяють припустити, що підгрупа пацієнтів монголоїдної раси і підгрупа жінок, які отримували лікарський засіб Офев, можуть піддаватись підвищеному ризику розвитку розладів з боку печінки, ніж пацієнти європеїдної раси і чоловіки відповідно. За даними популяційного фармакокінетичного аналізу пацієнти з низькою масою тіла (<65 кг), пацієнти монголоїдної раси та жіночої статі знаходяться в групі збільшеного ризику підвищення рівнів печінкових ферментів. Експозиція нінтеданібу лінійно зростала з віком пацієнта, що також збільшує ризик підвищення рівнів печінкових ферментів. Показання: Системний склероз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень: Результати більш широкого аналізу

підгруп з розладами з боку печінки дозволяють припустити, що розлади з боку печінки виникають з більш високою частотою серед жінок, ніж серед чоловіків, а також серед пацієнтів монголоїдної раси, ніж серед пацієнтів європеїдної/негроїдної раси. Частота розладів з боку печінки збільшувалась з віком. В інших підгрупах клінічно значущої різниці у частоті розвитку розладів з боку печінки після прийому нінтеданібу і плацебо не спостерігалось.

Показання: ФІЗЛ з ПФ: Результати більш широкого аналізу підгруп з розладами з боку печінки дозволяють припустити, що пацієнти монголоїдної раси, жіночої статі та пацієнти з низькою масою тіла (до 65 кг) можуть мати підвищений ризик розвитку розладів з боку печінки. В інших підгрупах клінічно значущої різниці не спостерігалось.

Заходи з мінімізації ризиків

Рутинні заходи з мінімізації ризиків

Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС

Розділи 2 та 4 інструкції для медичного застосування

Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом

Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом

лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями

Додаткові заходи з мінімізації ризиків

Не передбачено

Кровотеча

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу

У клінічних дослідженнях кількість пацієнтів, у яких спостерігалась кровотеча, була дещо вищою або подібною в групі прийому лікарського засобу Офев, ніж в групі плацебо. У клінічних дослідженнях випадки кровотеч були переважно несерйозними. Протягом післяреєстраційного періоду застосування повідомляли про несерйозні та серйозні кровотечі (включаючи пацієнтів, які одержували антикоагулянтну терапію або інші лікарські засоби, що могли спричинити кровотечу, так і пацієнтів, які такої терапії або лікарських засобів не отримували).

Фактори ризику та групи ризику

Пацієнти з відомим ризиком розвитку кровотечі, в т.ч. пацієнти зі спадковою схильністю до розвитку кровотеч чи пацієнти, які отримують повні дози антикоагулянтних препаратів, не були включені у дослідження.

Результати аналізів в підгрупах показали схожі результати між групами лікування. В проаналізованих підгрупах у частоті кровотечі не було відзначено клінічно значущих відмінностей. Системний склероз може вражати кровоносні судини у шлунку, що збільшує вірогідність розвитку шлунково-кишкової кровотечі у пацієнтів з системним склерозом, ніж у загальної популяції.

Заходи з мінімізації ризиків

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

Розділи 4.4 та 4.8 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС

Розділи 2 та 4 інструкції для медичного застосування

Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом

Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом

лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

Не передбачено

Інфаркт міокарда

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	Тоді як небажані явища, що включають ішемічні захворювання серця, були збалансовані між групами нінтеданібу та плацебо, вищий процент пацієнтів, що мали інфаркт міокарда, був у групі нінтеданібу (1,7 %) порівняно з групою плацебо (0,5 %) під час досліджень за участю пацієнтів з ІЛФ (INPULSIS). У дослідженнях за участю пацієнтів з системним склерозом, пов'язаним із інтерстиціальним захворюванням легень (SENSCIS), в групі лікарського засобу Офев про випадки інфаркту міокарда не повідомлялось. У дослідженні за участю пацієнтів з ФІЗЛ з ПФ частота розвитку ІМ була однаковою в групах нінтеданібу і плацебо (по 0,9% в кожній).
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з інфарктом міокарда або інсультом в анамнезі були виключені з досліджень. Через низьку кількість хворих, у яких під час клінічних досліджень спостерігались явища, в проаналізованих підгрупах у частоті інфаркту міокарда не було відзначено клінічно значущих відмінностей. На підставі епідеміологічних даних можна зробити висновки, що незалежно від лікування у пацієнтів з ІЛФ/системним склерозом/ФІЗЛ з ПФ спостерігається підвищений ризик розвитку захворювань з боку серцево-судинної системи, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда та інсульт. Системний склероз може вражати кровоносні судини, що постачають кров'ю серцевий м'яз, наслідком якого може стати інфаркт міокарда. Як наслідок, ризик розвитку інфаркту міокарда вищий у пацієнтів із системним склерозом, ніж у загальної популяції.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи 4.4 та 4.8 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС Розділи 2 та 4 інструкції для медичного застосування Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом Лікування має бути розпочато та проводиться під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не передбачено

Важливі потенційні ризики

Венозна тромбоемболія

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	У клінічних дослідженнях явища венозної тромбоемболії з однаковою частотою виникали в обох групах лікування. З програми клінічних досліджень лікарського засобу Офев не було отримано жодних доказів про те, що венозна тромбоемболія є важливим ідентифікованим ризиком у пацієнтів з ІЛФ/системним склерозом/ФІЗЛ з ПФ. Однак ризик венозної тромбоемболії, обумовлений механізмом дії лікарського засобу Офев, не може бути повністю виключений, тому венозна тромбоемболія вважається важливим потенційним ризиком. Через невелику вибірку пацієнтів, у яких виникла венозна тромбоемболія в рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях, оцінка в підгрупах не вважається значущою.
Фактори ризику та групи ризику	Незалежно від лікування було визначено низку важливих факторів ризику венозної тромбоемболії/легеневої емболії, які, серед інших, включали літній вік (від 65 років), подорожі на

великі відстані, тромбофілію, ожиріння, куріння сигарет, гіпертензію, метаболічний синдром, іммобілізацію, рак та гострі стани.

В ході досліджень була зареєстрована висока частота виникнення венозної тромбоемболії/легеневої емболії у пацієнтів з ІЛФ, системним склерозом, пов'язаним із інтерстиціальним захворюванням легень, та ФІЗЛ з ПФ порівняно з пацієнтами в контрольній групі. Це ймовірно пояснюється тим, що пацієнти з ІЛФ, системним склерозом, пов'язаним із інтерстиціальним захворюванням легень, і ФІЗЛ з ПФ є літнього віку та мають один чи більше додаткових факторів ризику тромбоемболії. Гострі захворювання, такі як пневмонія, також були визнані фактором ризику розвитку легеневої емболії.

Аутоімунні захворювання, такі як системний склероз, були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії.

Заходи з мінімізації ризиків

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

Розділ 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС

Розділ 2 інструкції для медичного застосування

Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом

Лікування має бути розпочато та проводиться під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

Не передбачено

Артеріальна тромбоемболія, окрім інфаркту міокарда

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу

З програми клінічних досліджень лікарського засобу Офев не було отримано жодних доказів про те, що артеріальна тромбоемболія, окрім інфаркту міокарда, є важливим ідентифікованим ризиком у пацієнтів з ІЛФ/системним склерозом/ФІЗЛ з ПФ. Однак ризик розвитку артеріальної тромбоемболії через клас препарату (інгібітори тирозинкінази з пригніченням VGEF) не може бути повністю виключений, тому артеріальна тромбоемболія, окрім інфаркту міокарда, вважається важливим потенційним ризиком.

Фактори ризику та групи ризику

Показання: ІЛФ: Через низьку вибірку пацієнтів, у яких спостерігались явища, у проаналізованих підгрупах у частоті артеріальної тромбоемболії не було відзначено клінічно значущих відмінностей.

На підставі епідеміологічних даних можна зробити висновки, що у пацієнтів з ІЛФ спостерігається підвищений ризик розвитку захворювань з боку серцево-судинної системи, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда та інсульт.

Показання: системний склероз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень: Системний склероз може вражати кровоносні судини, що постачають кров'ю серцевий м'яз, наслідком якого може стати інфаркт міокарда.

Як наслідок, ризик розвитку ішемічної хвороби серця та інфаркту міокарда вищий у пацієнтів із системним склерозом, ніж у загальної популяції.

Результати досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку ішемічного інсульту серед пацієнтів із системним склерозом, що пояснюється шкідливими наслідками цього захворювання в кровоносних судинах.

Заходи з мінімізації ризиків	<p>Показання: ФІЗЛ з ПФ: Аналіз в підгрупах показав подібні результати між групами лікування. В проаналізованих підгрупах у частоті артеріальної тромбоемболії не було відзначено клінічно значущих відмінностей.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС Розділ 2 інструкції для медичного застосування Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування ІЛФ та системного склерозу, пов'язаного із інтерстиціальним захворюванням легень</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не передбачено</p>
------------------------------	--

Перфорації

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	<p>Під час досліджень за участю пацієнтів з ІЛФ (INPULSIS) та дослідження за участю пацієнтів з ФІЗЛ з ПФ (INBUILD) кількість пацієнтів із перфораціями шлунково-кишкового тракту була дуже низька. Під час досліджень за участю пацієнтів з системним склерозом (SCENSIS) у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Офев, перфорації шлунково-кишкового тракту не спостерігались.</p>
---	---

Фактори ризику та групи ризику	<p>Через низьку вибірку пацієнтів, у яких спостерігались перфорації в рандомізованих плацебо-контрольованих випробуваннях, оцінка в підгрупах не вважається значущою.</p> <p>Незалежно від лікування було визначено низку факторів ризику виникнення перфорації шлунково-кишкового тракту, таких як попередня хірургічна операція на черевній порожнині та застосування кортикостероїдів або нестероїдних протизапальних засобів.</p>
--------------------------------	---

Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків Розділ 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС Розділ 2 інструкції для медичного застосування Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено</p>
------------------------------	---

Печінкова недостатність

Докази зв'язку ризику із застосуванням лікарського засобу	<p>Під час клінічних досліджень печінкова недостатність не спостерігалась. Підвищення рівня печінкових ферментів та білірубину, включаючи DILI, є важливими ідентифікованими ризиками лікарського засобу Офев. Отже, моніторинг «печінкової недостатності» як потенційного ризику виправданий ймовірність подальшого розвитку печінкових розладів.</p>
---	--

Фактори ризику та групи ризику	<p>Показання: ІЛФ: Через низьку вибірку пацієнтів, у яких спостерігались явища, у проаналізованих підгрупах у частоті печінкової недостатності не було відзначено клінічно значущих відмінностей.</p> <p>Показання: системний склероз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень: Перекриття системного склерозу та аутоімунного гепатиту спостерігалось у популяції пацієнтів з</p>
--------------------------------	--

	<p>системним склерозом. Показання: ФІЗЛ з ПФ: Аналіз в підгрупах показує, що пацієнти монголоїдної раси та пацієнти з низькою масою тіла (до 65 кг) можуть мати підвищений ризик розвитку печінкової недостатності. В інших підгрупах клінічно значущої різниці не спостерігалось.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС Розділи 2 та 4 інструкції для медичного застосування Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено</p>
Відсутня інформація	
Лікування пацієнтів з системним склерозом, пов'язаним із інтерстиціальним захворюванням легень, та легеневою гіпертензією	
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн ЄС Розділ 2 інструкції для медичного застосування Лікарський засіб, який відпускається за обмеженим рецептом Лікування має бути розпочато та проводитися під наглядом лікаря, який має досвід діагностики та лікування за відповідними медичними показаннями Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не передбачено</p>

П.С План післяреєстраційного розвитку

П.С.1 Дослідження, які є підставою для видачі реєстраційного посвідчення

Жодне з досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб Офев або особливим зобов'язанням.

П.С.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Вимоги щодо проведення досліджень лікарського засобу Офев відсутні.

СКОРОЧЕННЯ

НЯ	Небажане явище
АТЕ	Артеріальна тромбоемболія
DILI	Медикаментозно зумовлені ураження печінки
DILIN	Об'єднання з вивчення медикаментозно зумовлених уражень печінки
ЕМА	Європейське агентство з лікарських засобів
ЕРАР	Європейський звіт з оцінки лікарського засобу
ЄС	Європейський Союз
ІЗЛ	Інтерстиціальне захворювання легень
ІЛФ	Ідіопатичний легеневий фіброз
ІМ	Інфаркт міокарда
ФІЗЛ з ПФ	Фіброзуюче інтерстиціальне захворювання легень з прогресуючим фенотипом
ФК	Фармакокінетика
PL	Інструкція для медичного застосування

РОЗБ	Регулярно оновлений звіт з безпеки
ПУР	План управління ризиками
SmPC	Коротка характеристика лікарського засобу
SSc	Системний склероз
SSc-ILD	Системний склероз, пов'язаний із інтерстиціальним захворюванням легень
ITK	Інгібітор тирозинкінази
VEGF	Фактор росту ендотелію судин