

Резюме плану управління ризиками для ЛЗ Епобиокрин

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Симптоматична анемія, пов'язана з хронічною нирковою недостатністю: у дітей та дорослих на гемодіалізі та дорослих пацієнтів на перитонеальному діалізі; у дорослих пацієнтів із нирковою недостатністю, які ще не проходили гемодіаліз.

Анемія (недокрів'я) – сьогодні досить поширене захворювання в усьому світі. Не є винятком і Україна. Причина її виникнення полягає в нестачі якогось мікроелементу в організмі людини або порушенні деяких процесів життєдіяльності. Поширеність анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХНН) зустрічається вдвічі частіше порівняно із населенням загалом. Ризик анемії збільшується в міру прогресування ХНН майже у 7 разів [Діагностика та лікування анемії у дітей при різноманітній соматичній хронічній патології : метод. вказ. для студентів 5–6-х курсів вищих медичних закладів освіти III–IV рівнів акредитації, лікарів-інтернів, педіатрів, лікарів загальної практики – сімейної медицини / упоряд. М. О. Гончарь, Т. Б. Іщенко, І. С. Аленіна, О. С. Рибка. – Харків : ХНМУ, 2020. – 16 с.].

Анемії та зниження об'єму необхідних гемотрансфузій у дорослих пацієнтів, які отримують хіміотерапію з причини немієломної пухлини, злоякісної лімфоми або множинної мієломи. Недокрів'я виявляється у двох третин пацієнтів при зверненні та стає більш поширеним у пацієнтів із рецидивуючим або прогресуючим захворюванням [Mittelman M. The Implications of Anemia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma*. 2003;4:S23–S29].

Предепозитна програма перед значними хірургічними втручаннями у пацієнтів із помірними проявами анемії. Як правило значні хірургічні втручання супроводжуються значними крововтратами. Для порівняння: частка кровотеч як причин смерті матерів під час пологів значна у світі. До 70% всіх кровотеч в практиці лікаря акушера відносяться до післяпологових кровотеч, 20% обумовлені розривом матки, травмою родових шляхів. Захворюваність на шлунково-кишкові кровотечі в Україні становить 4,55 (2,79-6,33) на 10 000 населення [Мітюров Д.С. Малоінвазивне лікування хворих з печінковими метастазами колоректального раку.- Дисертація канд. мед. наук: 14.01.30, Нац. унів. охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика. – Київ, 2022. – 161 с.].

Пацієнти із легким та середнім ступенем анемії перед проведенням обширних ортопедичних операцій. У період з 2001 по 2016 рр. в США, від 17,9% до 24,2% всіх операцій в лікарнях були проведені на опорно-руховому апараті. Хвороба хребта була однією з п'яти найпоширеніших причин ортопедичних операцій. Ендопротезування коліна було у першій п'ятірці операцій у дорослих віком 45 років і старше [Weiss A.J. et al. Trends in operating room procedures in US hospitals, 2001–2011: Statistical Brief# 171. (2014); Fingar K. R. et al. Most frequent operating room procedures performed in US Hospitals, 2003–2012: statistical brief# 186. (2015)].

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Лікарський засіб ЕПОБІОКРИН, розчин для ін'єкцій – є лікарським засобом, що стимулює ріст та розвиток червоних кров'яних тілець (еритроцитів) та нормалізує рівень гемоглобіну і усуває симптоми, пов'язані з недокрів'ям (анемією).

Клінічна ефективність ЛЗ ЕПОБІОКРИН встановлена у клінічних дослідженнях за участі:

- пацієнтів із анемією при термінальній хронічній нирковій недостатності на додіалізній стадії, які отримують гемодіаліз;
- 60 пацієнтів із анемією при хронічній хворобі нирок;
- 7 пацієнтів із анемією при хронічній нирковій недостатності на програмному гемодіалізі;
- 55 пацієнтів при лікуванні анемії, пов'язаній з хіміо- та радіотерапією пухлин, яким

в середньому було зроблено 10,6 переливань у порівнянні з 13 в контрольній групі;

- 117 пацієнтів після значних хірургічних втручань і гострих кровотрат, половині з яких не треба було робити переливання крові за рахунок застосування еритропоетину;
- 662 пацієнтів перед проведенням обширних ортопедичних операцій; було показано, що при застосуванні еритропоетину у всіх пацієнтів знижувалась кількість необхідної для переливання крові.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування лікарського засобу за наступних умов:

- Застосування у період вагітності або годування груддю;
- Застосування у пацієнтів похилого віку.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування лікарського засобу за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
<i>Підвищена чутливість до будь-якого компоненту лікарського засобу</i>	При застосуванні лікарського засобу можливий розвиток алергічних реакцій.	Якщо у вас наявна підвищена чутливість до епоетину альфа та інших компонентів, які входять до складу ЛЗ Епобіокрин, то вам протипоказано приймати цей лікарський засіб. При розвитку алергічних реакцій лікування слід припинити.
<i>Зменшення або зупинення утворення червоних кров'яних клітин (Істинна еритроцитарна аплазія (Червоноклітинна аплазія (PRCA - pure red cell aplasia)))</i>	У дослідженнях показано, що застосування епоетину альфа у пацієнтів може призвести до розвитку червоноклітинної аплазії, яка характеризується важкою анемією.	Лікарю слід ретельно стежити за проявами червоноклітинної аплазії у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та у пацієнтів з гепатитом С, які отримують інтерферон та рибавірин одночасно з епоетином альфа. Пацієнтів, у яких спостерігається раптова втрата ефективності терапії слід направити на дослідження крові. При парадоксальному зниженні гемоглобіну та розвитку тяжкої анемії, слід перервати лікування Епобіокрином.

<i>Ризик виникнення згустків крові (Ризик виникнення тромбозу)</i>	При застосуванні лікарського засобу можливе утворення згустків крові (тромбів) у кровоносних судинах.	Лікарю слід ретельно контролювати рівень гемоглобіну у всіх пацієнтів через потенційний підвищений ризик утворення тромбозу.
<i>Застосування при високому кров'яному тиску (Артеріальна гіпертензія)</i>	При застосуванні лікарського засобу можливе підвищення тиску крові в судинах.	Якщо ви приймаєте лікарський засіб ЕПОБІОКРИН та у вас підвищений кров'яний тиск, вам потрібно приймати ліки для зниження тиску крові, та контролювати кров'яний тиск.
<i>Підвищення температури тіла та хворобливий стан, схожий на застуду (Підняття температури тіла та грипоподібний синдром)</i>	У відповідь на введення лікарського засобу ЕПОБІОКРИН можливе підвищення температури тіла та хворобливий стан, схожий на застуду під назвою грипоподібний синдром.	При застосуванні лікарського засобу можливий розвиток побічних реакцій у вигляді лихоманки.
<i>Болі в суглобах та м'язах (Міалгія та артралгія)</i>	При застосуванні лікарського засобу можлива поява болю в суглобах та м'язах.	При застосуванні лікарського засобу можливий розвиток побічних реакцій у вигляді болю в суглобах та м'язах (переважно на початку лікування).

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
<i>Стан при якому серце недостатньо виконує свою роботу (Застійна серцева недостатність)</i>	У пацієнтів зі станами коли нирки або серце не виконують свою функцію та при недостатньому кровопостачанні серця вміст білку, який бере участь у перенесенні кисню від легенів до тканин (гемоглобін) не повинен перевищувати рекомендований рівень.
<i>Погіршення захворювання та збільшення смертності (Вплив на виживаність та прогресування хвороби)</i>	Лікарський засіб може впливати на ріст деяких пухлин.
<i>Утворення організмом особливих білків проти лікарського засобу (Утворення антитіл (імуногенність))</i>	У відповідь на введення лікарського засобу іноді можуть вироблятися спеціальні білки імунної системи, що зв'язуються із препаратом (антитіла). Це має наслідки у вигляді зниження дії препарату або розвитку небажаних реакцій.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
--------------	------------------

<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Якщо ви вагітні або годуєте груддю застосування лікарського засобу не рекомендується.
<i>Застосування у пацієнтів похилого віку</i>	Невідомо, як лікарський засіб ЕПОБІОКРИН впливає на людей літнього віку.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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 лікарський засіб 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 – Утворення організмом особливих білків проти препарату (Утворення антитіл (імуногенність))

Заходи з мінімізації ризику: «Утворення антитіл (імуногенність)».
Мета й обґрунтування: Виявлення та ефективна мінімізація ризику утворення антитіл до епоетину альфа.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків
Ключові моменти: 1. Підготовка листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення епоетину альфа.
Мета й обґрунтування: Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик утворення антитіл до епоетину альфа – діючої речовини ЛЗ ЕПОБІОКРИН, розчин для ін'єкцій, – та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.
Пропоновані заходи: Затвердити та розповсюдити лист-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення епоетину альфа.

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

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки / ефективності	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Встановлення повної аналітичної подібності	Встановити повну аналітичну	Аналітична подібність	Розпочате	грудень 2025 р –

лікарського засобу Епобіокрин, розчин для ін'єкцій по 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10000 МО до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу.	подібність лікарського засобу Епобіокрин, розчин для ін'єкцій по 1000МО, 2000МО, 4000МО, 10000МО до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу.	лікарського засобу Епобіокрин, розчин для ін'єкцій по 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10000 МО та референтного (біотехнологічного) лікарського засобу.		заплановано надання звіту.
Дослідження з якості, безпеки та ефективності	Провести доклінічні і клінічні дослідження для підтвердження того, що препарат є якісним, безпечним та ефективним	Пітвердити якість, безпечність та ефективність ЛЗ у доклінічних та клінічних дослідженнях	Планується	Заплановано завершити дослідження до вересня 2028 р.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Заявник має зобов'язання щодо післяреєстраційних досліджень по вивченню/підтвердженню якості, безпечності та ефективності застосування ЛЗ ЕПОБІОКРИН, розчин для ін'єкцій по 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10000 МО, а саме:

Дослідження:

1. Встановлення повної аналітичної подібності лікарського засобу Епобіокрин, розчин для ін'єкцій по 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10000 МО до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу.

Дослідження з якості, безпеки та ефективності, що підтверджують подібність лікарського засобу Епобіокрин, розчин для ін'єкцій по 1000 МО, 2000 МО, 4000 МО, 10000 МО, до референтного (біотехнологічного) лікарського засобу є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР перераховані у таблиці нижче.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	04.06.2018	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none"> Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату Істинна еритроцитарна аплазія (Червоноклітинна аплазія (PRCA - pure red cell aplasia)) Ризик виникнення тромбозу Артеріальна гіпертензія 	Перша затверджена версія ПУР

		<ul style="list-style-type: none"> • Підняття температури тіла та грипоподібний синдром • Міалгія та артралгія Важливі потенційні ризики: <ul style="list-style-type: none"> • Застійна серцева недостатність • Вплив на виживаність та прогресування хвороби • Відсутня інформація: • Застосування у період вагітності або годування груддю • Застосування у пацієнтів похилого віку 	
2.0	14.08.2023	Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату	Зміна формулювання на «Підвищена чутливість до будь-якого компоненту лікарського засобу»
		–	<p>У зв'язку із черговою процедурою перересстрації та у зв'язку з оновленням проекту тексту інструкції для медичного застосування оновлено наступні частини ПУР:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частина I Загальна інформація. • Частина II. Специфікація з безпеки: <ul style="list-style-type: none"> ○ Модуль CI. ○ Модуль CIII. ○ Модуль CV. ○ Модуль CVI. ○ Модуль CVII. ○ Модуль CVIII • Частина III. План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження з безпеки). • Частина V. Заходи з мінімізації ризиків. • Частина VI Резюме плану управління ризиками. • Частина VII. Додатки: <ul style="list-style-type: none"> ○ Додаток 2 ○ Додаток 3 ○ Додаток 12
2.1	21.02.2024	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none"> • Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату • Істинна еритроцитарна аплазія (Червоноклітинна 	Додано потенційний ризик «Утворення антитіл (Імуногенність)». Переглянуто заходи з мінімізації ризиків та заплановано запровадження додаткового заходу з мінімізації ризику «Утворення антитіл (Імуногенність)», а саме підготовку, затвердження та розповсюдження листа-звернення до спеціалістів охорони здоров'я

		<p>аплазія (PRCA - pure red cell aplasia))</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ризик виникнення тромбозу • Артеріальна гіпертензія • Підняття температури тіла та грипоподібний синдром • Міалгія та артралгія <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застійна серцева недостатність • Вплив на виживаність та прогресування хвороби • Утворення антитіл (імуногенність) • Відсутня інформація: • Застосування у період вагітності або годування груддю • Застосування у пацієнтів похилого віку 	<p>з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення епоетину альфа.</p> <p>Оновлено інформацію щодо гарантійних зобов'язань, наданих при реєстрації лікарського засобу.</p> <hr/> <p>У зв'язку з оновленням інформації з безпеки і у відповідь на зауваження ДЕЦ лист № 15487 від 25.12.2023 оновлено такі частини ПУР:</p> <p>Частина I Загальна інформація</p> <p>Частина II Специфікація з безпеки;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Модуль CVII - Модуль CVIII <p>Частина III План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження з безпеки);</p> <p>Частина IV. Плани щодо післяреєстраційних досліджень ефективності;</p> <p>Частина V Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків);</p> <p>Частина VI Резюме плану управління ризиками;</p> <p>Частина VII Додатки</p> <ul style="list-style-type: none"> - Додаток 2 - Додаток 8 - Додаток 10 - Додаток 11 - Додаток 12
--	--	---	---