

13.1 Частина VI: Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу: Ексіджад (деферасірокс)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Ексіджад. У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату Ексіджад (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу містить основну інформацію про застосування препарату Ексіджад для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУРу для препарату Ексіджад слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку ризиків та його резюме, що є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу для громадськості (EPAR).

Важливі нові ризики або зміни до існуючих будуть включені в оновлені версії ПУР для препарату Ексіджад.

13.1 Частина VI: I. Що це за препарат і для чого він використовується

Препарат Ексіджад застосовується для:

Лікування хронічного перенасичення залізом внаслідок багаторазових трансфузій крові (≥ 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси) у пацієнтів з великою бета-таласемією віком від 6 років.

Лікування хронічного перенасичення залізом внаслідок трансфузій крові, коли терапія дефероксаміном протипоказана або неефективна у таких пацієнтів:

- у пацієнтів віком від 2 до 5 років з великою бета-таласемією з перенасиченням залізом внаслідок частих трансфузій крові (≥ 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси);
- у пацієнтів віком від 2 років з великою бета-таласемією з перенасиченням залізом внаслідок нечастих трансфузій крові (< 7 мл/кг/місяць еритроцитарної маси);
- у пацієнтів віком від 2 років з іншими анеміями.

Лікування хронічного перенасичення залізом, що потребує хелатної терапії, коли терапія дефероксаміном протипоказана або неефективна у пацієнтів віком від 10 років з синдромами таласемії, що не залежать від трансфузій.

Препарат містить діючу речовину деферасірокс та відпускається у формі таблетки, що диспергуються, по 250 мг або 500 мг.

Додаткова інформація щодо препарату Ексіджад знаходиться в ІМЗ на сайті "Державному реєстрі лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату Ексіджад яка міститься у Європейському звіті з оцінки лікарського засобу для громадськості, включаючи резюме для неспеціалістів, що представлено на веб-сайті Європейської медичної агенції (EMA):

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

13.2 Частина VI: II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики препарату Ексіджад, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропоновані подальші дослідження ризиків викладені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть включати таке:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування лікарського засобу у Інструкції, що призначена для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити належне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарській засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), для того щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять звичайну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату Ексіджад, поки що недоступна, вона зазначена нижче у розділі «Відсутня інформація».

13.2.1 Частина VI – II.A: Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики, пов'язані з препаратом Ексіджад – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, для того, щоб лікарський засіб можна було безпечно використовувати. Важливі ризики можуть вважатись ідентифікованими або потенційними. Ідентифікованими ризиками є ризики, щодо яких є достатні докази зв'язку з використанням препарату Ексіджад. Потенційні ризики - це ризики, які можуть бути пов'язані з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок достовірно не встановлений та потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає інформацію про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні препарату).

Таблиця 13-1 Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• Захворювання нирок (підвищений рівень креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність, порушення клубочково-тубулярного апарату нирки [набутий синдром Фанконі])• Підвищений рівень печінкових трансаміназ / печінкова недостатність• Шлунково-кишкові кровотечі та виразки; езофагіт• Втрата слуху• Помутніння кристалика, зміни сітківки і неврит зорового нерва
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Дотримання встановлених доз та біологічний моніторинг• Медичні помилки, пов'язані з переходом з препарату Ексіджад, таблетки, вкриті плівковою оболонкою/гранули, на генеричні варіанти деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none">• Довгострокова безпека у дітей з синдромом таласемії, що не залежить від трансфузій, віком від 10 до 17 років• Безпека нової лікарської форми (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)

13.2.2 Частина VI - II.B: Резюме важливих ризиків

Таблиця 13-2 Важливий ідентифікований ризик: Захворювання нирок (підвищений рівень креатиніну в сироватці крові, гостра ниркова недостатність, порушення клубочково-тубулярного апарату нирки [набутий синдром Фанконі])

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>За повідомленнями, серед пацієнтів з таласемією у 0,5 % пацієнтів розвивався розлад функції канальців, 3,1% пацієнтів перейшли на діалізу терапію, а у 8% пацієнтів спостерігалось зниження кліренсу креатиніну. Розлад функції канальців, включаючи посилене виведення з сечею білків та канальцевих ферментів, були зареєстровані у 30 % з 250 пацієнтів з β-таласемією.</p> <p>Прогресуюча ниркова недостатність, про яку, як правило, свідчить поява симптомів протеїнурії, гіпертензії та гематурії, спостерігається у 5-18 % пацієнтів із СКА (серповидноклітинна анемія) і може вимагати проведення гемодіалізу або трансплантації нирок, а також є причиною смерті у 18 % пацієнтів віком старше 40 років. Гостра ниркова недостатність була описана в рамках синдрому поліорганної недостатності, що супроводжується больовою кризою у пацієнтів із СКА і спостерігається у 10 % пацієнтів, госпіталізованих із СКА. Ниркова недостатність є причиною смерті у 18% пацієнтів із СКА віком старше 40 років. При СКА у 26 % з 381 пацієнта відмічалась протеїнурія, у 13% відмічалась протеїнурія в нефротичному діапазоні або близько до нього.</p> <p>Повідомлялося, що 2,3 % хворих на мієлодиспластичний синдром мають захворювання нирок. Хворі на мієлодиспластичний синдром - це, як правило, пацієнти літнього віку, рівень креатиніну в сироватці крові яких близький до або незначним чином перевищує ВМН (верхня межа норми) через нормальний процес старіння.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Аналізи показали, що у пацієнтів, які отримували високі дози таблеток деферасіроксу, що диспергуються у ротовій порожнині (20 або 30 мг/кг), і низький рівень заліза при нечастих переливаннях крові, частіше спостерігалось підвищення рівня креатиніну. У пацієнтів літнього віку частіше спостерігалось значення креатиніну вище верхньої межі норми, хоча, як пояснювалось вище, величина збільшення порівняно з вихідним рівнем у цих пацієнтів вищою не була.</p> <p>Пацієнти з існуючими захворюваннями нирок або пацієнти, які отримують лікарські засоби, що пригнічують функцію нирок, можуть мати більший ризик ускладнень, включаючи гостру ниркову недостатність.</p> <p>У клінічних дослідженнях спостерігався взаємозв'язок між статусом заліза (концентрація заліза та феритину в печінці), швидкістю виведення заліза та нирковими ефектами. Як і при лікуванні іншими хелаторами заліза, ризик токсичності може збільшуватись, якщо вводити невідповідно високі дози деферасіроксу пацієнтам із низьким перенавантаженням залізом або з концентрацією феритину в сироватці крові, яка лише незначно підвищена.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання» та «Особливості застосування» ІМЗ. Відповідні пункти включені як побічні реакції до розділу «Побічні реакції» ІМЗ.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.</p>

Таблиця 13-3 Важливий ідентифікований ризик: Підвищений рівень печінкових трансаміназ / печінкова недостатність

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Підвищений рівень печінкових трансаміназ: Підвищення активності печінкових трансаміназ корелюється зі збільшенням концентрації заліза у печінці у пацієнтів з бета-таласемією. Результати досліджень показали, що гепатомегалія спостерігається у 50 % пацієнтів з СКА (серповидноклітинна анемія), гепатит - у 11 % пацієнтів, а приблизно одна третина пацієнтів з СКА має певну форму порушення функції печінки.</p> <p>Печінкова недостатність: Серед пацієнтів віком > 6 років з бета-таласемією у 4 – 6 % спостерігалась печінкова недостатність або цироз. У пацієнтів з СКА може спостерігатись загострення та секвестрація, що</p>
--	---

	чинить негативний вплив на печінку, спричиняючи масивне збільшення розмірів печінки з печінковою недостатністю. Це спостерігається у 10% пацієнтів. Цироз відмічався у 16 – 29 % пацієнтів з СКА.
Фактори ризику та групи ризику	Підвищений рівень печінкових трансаміназ: не виявлений. Печінкова недостатність: пацієнти з попереднім порушенням функції печінки.
Заходи з мінімізації ризиків	Підвищений рівень печінкових трансаміназ / печінкова недостатність Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» ІМЗ. Відповідні пункти включені як побічні реакції до розділу «Побічні реакції» ІМЗ.
Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.	

Таблиця 13-4 Важливий ідентифікований ризик: Шлунково-кишкові кровотечі та виразки; езофагіт

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Інформація про частоту виникнення цієї події у популяції пацієнтів, що не отримували лікування, відсутня.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які приймають деферасірокс у комбінації з препаратами, що мають відомий ульцерогенний потенціал, такими як нестероїдні протизапальні препарати, кортикостероїди або пероральні бісфосфонати, та пацієнти, які отримують антикоагулянти.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» ІМЗ. Відповідні пункти включені як побічні реакції до розділу «Побічні реакції» ІМЗ.
Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено	

Таблиця 13-5 Важливий ідентифікований ризик: Втрата слуху

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Втрата слуху, що не є наслідком хелатотерапії, відмічалась у 28 % пацієнтів з бета-таласемією. Результати дослідження за участю 75 дорослих пацієнтів з СКА (серповидноклітинна анемія), продемонстрували, що частота втрати слуху становила 41 % та була вищою, ніж та, що спостерігалась у загальної популяції.
Фактори ризику та групи ризику	Як і при лікуванні іншими хелаторами заліза, ризик токсичності може збільшуватись, якщо вводити невідповідно високі дози деферасіроксу пацієнтам із низьким перенавантаженням залізом або з концентрацією феритину в сироватці крові, яка лише незначно підвищена.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ «Особливості застосування» ІМЗ. Відповідні пункти включені як побічні реакції до розділу «Побічні реакції» ІМЗ.
Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.	

Таблиця 13-6 Важливий ідентифікований ризик: Помутніння кришталика, зміни сітківки і неврит зорового нерва

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Фонова частота виявлення захворювань з боку органів зору у пацієнтів з бета-таласемією неналежним чином відображена в документах. Однак у декількох повідомленнях описано пацієнтів із помутнінням кришталика, які ніколи не отримували хелатотерапію, хоча загальна частота виявлення захворювання вказана не була. Катаракта не спостерігалась у пацієнтів зі СКА (серповидноклітинна анемія). Переважно у пацієнтів літнього віку із мієлодиспластичним синдромом вікова катаракта спостерігалась відносно часто.
Фактори ризику та групи ризику	Як і при лікуванні іншими хелаторами заліза, ризик токсичності може збільшуватись, якщо вводити невідповідно високі дози деферасіроксу пацієнтам із низьким перенавантаженням залізом або з концентрацією феритину в сироватці крові, яка лише незначно підвищена.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості» ІМЗ. Відповідні пункти включені як побічні реакції до розділу «Побічні реакції» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.

Таблиця 13-7 Важливий потенційний ризик: Дотримання встановлених доз та біологічний моніторинг

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Не застосовано.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які не дотримуються встановлених доз, та вимоги до біологічного моніторингу у Інструкції для медичного застосування.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Навчальні матеріали для лікарів (що включають також контрольний список заходів для лікарів) і пацієнтів незалежно від показань.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження C1CL670A2429: Опитування для оцінки рівня обізнаності лікарів про рекомендації щодо дозування та біологічного моніторингу препарату Ексіджад, викладені в навчальних матеріалах.

Таблиця 13-8 Важливий потенційний ризик: Медичні помилки, пов'язані з переходом з препарату Ексіджад, таблетки, вкриті плівковою оболонкою/гранули, на генеричні варіанти деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Не застосовано.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти можуть наражатися на ризик медичних помилок під час переходу з препарату Ексіджад, таблетки, вкриті плівковою оболонкою/гранули, на генеричні варіанти деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються, представлених на ринку різними виробниками, залежно від співіснування цих препаратів на національному рівні.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ «Спосіб застосування та дози» ІМЗ. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Навчальні матеріали для лікарів (що включають також контрольний список заходів для лікарів) і пацієнтів, що роз'яснюють вимоги до коригування дози у разі переходу з препарату Ексіджад, таблетки, вкриті плівковою оболонкою/гранули, на генеричну версію деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються.

Таблиця 13-9 Відсутня інформація: Довгострокова безпека у дітей з синдромом таласемії, що не залежить від трансфузій, віком від 10 до 17 років

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ ІМЗ «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»
------------------------------	--

Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження C1CL670E2422: Обсерваційне багатоцентрове дослідження з метою оцінки безпеки деферасіроксу при лікуванні дітей з синдромами таласемії, що не залежить від трансфузій.
-----------------------------------	--

Таблиця 13-10 Відсутня інформація: Безпека нової лікарської форми (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика» ІМЗ.
------------------------------	---

Додаткові заходи з мінімізації ризиків: не передбачено.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження C1CL670E2422: Обсерваційне багатоцентрове дослідження з метою оцінки безпеки деферасіроксу при лікуванні дітей з синдромами таласемії, що не залежить від трансфузій.
-----------------------------------	--

13.2.3 Частина VI: II.C: План післяреєстраційної оцінки

13.2.3.1 II.C.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Таблиця 13-11 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Коротка назва дослідження	Цілі дослідження:
C1CL670E2422 (Обсерваційне дослідження)	Обсерваційне, багатоцентрове дослідження з метою оцінки безпеки деферасіроксу у формі таблеток, що диспергуються, та таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у дітей з синдромом таласемії, що не залежить від трансфузій, віком від 10 до 17 років.

13.2.3.2 II.C.2. Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки

Таблиця 13-12 Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки

Коротка назва дослідження	Цілі дослідження:
C1CL670A2429 (Опитування лікарів; категорія 3)	Основна мета цього дослідження - оцінити, чи можна досягти достатнього рівня обізнаності про рекомендації щодо дозування та біологічного моніторингу, як описано у Інструкції для медичного застосування Ексіджад, серед лікарів, які призначають лікарський засіб Ексіджад/деферасірокс, шляхом надання адаптованих освітніх матеріалів для лікарського засобу Ексіджад, включаючи контрольний список заходів для лікарів, розроблений компанією Новартіс.