

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

ТОВ "Байер" вул. Верхній Вал, 4-б м. Київ, 04071, Україна	Ксарелто® (rivaroxaban) таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг, гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл	План Управління ризиками ЄС, версія 13.4
---	--	--

Частина VI. Резюме плану управління ризиками**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Ксарелто® (ривароксабан)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Ксарелто®. У ПУР детально вказані важливі ризики, щодо Ксарелто®, як ці ризики можна мінімізувати та як отримати більше інформації про ризики та невизначеності (відсутню інформацію) про Ксарелто®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати Ксарелто®.

Це резюме ПУР ЄС для лікарського засобу Ксарелто® слід розглядати в контексті всієї інформації, зокрема, звіту про оцінку аналізу та його резюме доступною мовою, що є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарських засобів.

Важливі нові питання або зміни до поточних питань будуть долучені в оновленнях ПУР для лікарського засобу Ксарелто®.

VI.1 Лікарський засіб та для чого він використовується

Лікарський засіб Ксарелто® затверджений для:

- Лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ) і профілактика рецидиву ВТЕ у доношених новонароджених, немовлят та дітей раннього віку, дітей та підлітків віком до 18 років після принаймні 5 днів початкової парентеральної антикоагулянтної терапії.

Лікарський засіб містить ривароксабан як діючу речовину і застосовується перорально.

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Додаткову інформацію про оцінку користі лікарського засобу Ксарелто® можна знайти в Європейському публічному звіті з оцінки лікарських засобів Ксарелто®, зокрема в його стислому огляді доступною мовою, розміщеному на веб-сайті ЕМА, після затвердження цього документа.

VI.2 Ризики, пов'язані з лікарським засобом, і заходи з їхньої мінімізації або додаткового визначення ризиків

Нижче описані важливі ризики Ксарелто®, а також заходи з мінімізації таких ризиків та пропонувані дослідження для отримання більшої кількості даних про ризики Ксарелто®.

Можливі заходи з мінімізації виявлених ризиків, пов'язаних з лікарськими засобами:

- конкретна інформація, як-от попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, що адресована пацієнтам і медичним працівникам;
- важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- затверджені розміри упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці підібрано таким чином, щоб забезпечити його правильне використання;
- юридичний статус лікарського засобу — спосіб, яким він надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може сприяти мінімізації ризику.

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У ситуації з Ксарелто® ці заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, які вказані нижче під відповідними важливими ризиками.

На додаток до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, зокрема, оцінка періодичних звітів з безпеки (PSUR), завдяки цьому є можливість негайно вжити відповідних заходів за необхідності. Ці заходи складають рутинну діяльність із фармаконагляду. Можуть бути вжиті спеціальні або подальші заходи, наприклад, післяреєстраційне дослідження безпеки (PASS), які складатимуть додаткову діяльність із фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування Ксарелто®, ще недоступна, вона вказана нижче в розділі «відсутня інформація».

VI.2.1 Перелік важливих ризиків і відсутньої раніше інформації

Важливими ризиками Ксарелто® є ризики, які потребують спеціальної діяльності з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, після чого лікарський засіб може стати безпечним для застосування. Важливі ризики складаються з виявлених та потенційних ризиків. Виявлені ризики — це проблеми, щодо яких існує достатньо доказів зв'язку їхнього виникнення із застосуванням Ксарелто®. Потенційні ризики — це проблеми, щодо яких на підставі наявних даних визначена можливість існування зв'язку їхнього виникнення із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв'язок ще не є визначеним остаточно та потребує подальшого оцінювання.

КСАРЕЛТО® (XARELTO)
(Ривароксабан)
План управління ризиками ЄС
Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Частина VI. Таблиця 1. Стислий огляд проблем безпеки

Перелік важливих ризиків і відсутньої раніше інформації

Важливі виявлені ризики	Крововилив
Важливі потенційні ризики	Ембріофетальна токсичність Медичні помилки, пов'язані з розведенням пероральної суспензії та дозуванням лікарської форми – гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл
Відсутня інформація	Відновлювальна терапія прокоагулянтами при масивних кровотечах Пацієнти з фібриляцією передсердь (ФП) і штучним серцевим клапаном

VI.2.2 Резюме важливих ризиків

Інформація про безпеку в запропонованій інструкції для медичного застосування лікарського засобу узгоджена з лікарським засобом порівняння.

Важливий виявлений ризик: крововилив	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Підвищений ризик кровотечі під час лікування антикоагулянтом пояснюється його фармакодинамічною властивістю запобігати згортанню крові (фармакологічний спосіб дії – дозозалежне пригнічення фактора Ха). Докази здебільшого були взяті з основних досліджень та PBRER/PSUR.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з певними наявними захворюваннями (наприклад, активне онкологічне захворювання, інсульт в анамнезі, бронхоектатична хвороба, кровотеча в анамнезі, анемія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, порушення функції нирок, підтверджені виразки шлунку), які одночасно приймають антитромботичні засоби, або пацієнти похилого віку, можуть мати підвищений ризик кровотечі. Пацієнти після операції, як правило, мають високий ризик кровотечі, особливо під час лікування антикоагулянтами. Жінки у пременопаузі можуть мати ризик розвитку менорагії (гіперменореї).
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Розділ «Протипоказання» Розділ «Особливості застосування» Розділ «Побічні реакції» Лікарський засіб відпускається за рецептом Розмір упаковки обмежений Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Освітній матеріал для лікарів, які призначають лікування Картки-пам'ятки пацієнта
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Дослідження обігу лікарського засобу та дослідження з оцінки спеціальних результатів (завершено) Модифіковане неінтервенційне когортне дослідження безпеки лікарського засобу (M-PEM, завершено) Спеціалізовані неінтервенційні когортні дослідження безпеки лікарського засобу (SCEM ROSE та SCEM ACS; завершено)

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Важливий потенційний ризик: ембріофетальна токсичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Вагітні жінки були виключені з клінічних досліджень, а ривароксабан визнаний протипоказаним при вагітності згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу через потенційну репродуктивну токсичність, властивий ризик кровотечі і докази того, що ривароксабан проходить через плаценту. Тому загальний досвід використання обмежений.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Більшість пацієнтів, які отримують ривароксабан, є пацієнтами літнього віку. Лише серед пацієнтів з ГКС та тих, хто проходять лікування від ВТЕ, може бути більша ймовірність того, що жінки з репродуктивним потенціалом прийматимуть ривароксабан.</p> <p>Велике популяційне дослідження дійшло висновку, що ТГВ в анамнезі є незалежним фактором ризику спонтанних передчасних пологів (33). У цьому дослідженні порівнювали всі вагітності пацієток з та без ТГВ в анамнезі: з 212 086 пологів 122 (0,06%) відбулися у пацієток з ТГВ в анамнезі. Суттєвих відмінностей між групами щодо перинатальних результатів, наприклад, наявності низьких балів за шкалою Апгар, вроджених вад розвитку або перинатальної смертності, відмічено не було.</p> <p>Ben-Joseph et al. визначили, що пацієнтки з ТГВ в анамнезі частіше мали кесарів розтин (співвідношення шансів (OR), 2,6; 95% довірчий інтервал (ДІ), 1,8-3,8; $p < 0,001$), ніж пацієнтки, які не мали ТГВ, та ТГВ був незалежним фактором ризику передчасних пологів (OR, 1,8; 95% ДІ, 1,1-2,9; $p = 0,033$) (33). У дослідженні 395 пацієток з ВТЕ в анамнезі та 313 жінок у контрольній групі мертвонародженість у пацієток зустрічалася дещо частіше (4,3%), ніж у контрольній групі (3,2%); але різниця не була статистично значущою. Частота викиднів була однаковою для обох груп (34).</p> <p>Популяційне дослідження в США показало, що вагітні жінки з фібриляцією передсердь (ФП) ($n = 157$) з більшою ймовірністю народжують дітей, які далі потребують госпіталізації до відділення інтенсивної терапії новонароджених (ВІТН), ніж вагітні жінки, які не мали ФП ($n = 264\ 573$) (госпіталізація до ВІТН: 10,8% у порівнянні з 5,1%; $p = 0,003$) (35).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Розділ «Протипоказання» Розділ «Застосування у періодвагітності або годування груддю» Розділ «Фармакологічні властивості» (Доклінічні дані з безпеки) Лікарський засіб відпускається за рецептом Розмір упаковки обмежений</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Немає</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Немає

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Важливий потенційний ризик: Медичні помилки, пов'язані з розведенням пероральної суспензії та дозуванням лікарської форми – гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Дітям, які мають занадто маленький вік або не здатні проковтнути таблетки ривароксабану, лікарський засіб призначатиметься перорально у вигляді суспензії.</p> <p>Комбінований лікарський засіб, зокрема, лікарська форма – гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл, повинен готуватися опікуном дитини з використанням набору в упаковці лікарського засобу. Помилки при приготуванні суспензії, а також при її подальшому використанні можуть призвести до передозування або прийому недостатньої дози.</p> <p>Передозування</p> <p>Підвищений ризик кровотечі під час лікування антикоагулянтном пояснюється його фармакодинамічною властивістю запобігати згортанню крові (фармакологічний спосіб дії – дозозалежне пригнічення фактора Ха). Докази здебільшого були взяті з основних досліджень, RMP ЄС та PBRER/PSUR.</p> <p>Прийом недостатньої дози</p> <p>Відсутність лікарського ефекту; рецидив ВТЕ</p>
Фактори ризику та групи ризику	Діти з діагнозом ВТЕ, що мають занадто малий вік або не здатні ковтати таблетки ривароксабану, які отримують рідку лікарську форму – гранули для пероральної суспензії.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу : КСАРЕЛТО®, гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл</p> <p>Розділ «Спосіб застосування та дози»</p> <p>Розділ «Особливості застосування»</p> <p>Розділ «Упаковка»</p> <p>Розділ «Особливі заходи безпеки»</p> <p>Лікарський засіб відпускається за рецептом</p> <p>Розмір упаковки обмежений</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Освітній матеріал для лікарів, які призначають лікування</p> <p>Картки-пам'ятки пацієнта</p> <p>Відео</p>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Неінтервенційне дослідження у дітей від народження до віку менше 2 років (Категорія 3, PASS)

Відсутня інформація: Відновлювальна терапія прокоагулянтами при масивних кровотечах	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Клінічні життєві сценарії, запити
Фактори ризику та групи ризику	Медичні працівники, пацієнти
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу:</p> <p>Розділ «Передозування»</p>

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Відсутня інформація: Відновлювальна терапія прокоагулянтами при рясних крововиливах	
	Лікарський засіб відпускається за рецептом Розмір упаковки обмежений Виключення з програми клінічних досліджень Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Немає

Відсутня інформація: Пацієнти з фібриляцією передсердь (ФП) і штучним серцевим клапаном	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Пацієнти зі штучними клапанами серця не досліджувалися
Фактори ризику та групи ризику	Відповідні пацієнти
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Інструкція для медичного застосування лікарського засобу: Розділ «Особливості застосування» Лікарський засіб відпускається за рецептом Розмір упаковки обмежений Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Немає

VI.2.3 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**VI.2.3.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Немає

VI.2.3.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку після отримання реєстраційного посвідчення**Діти від народження до віку менше 2 років з діагнозом ВТЕ, які приймають ривароксабан (SN XXXXX)**

Мета дослідження: У цьому дослідженні вивчатиметься безпека та переносимість ривароксабану, гранули для приготування суспензії для перорального застосування, принаймні у 50 пацієнтів молодшого віку (< 2 років) з ВТЕ від початку лікування ривароксабаном до принаймні одного місяця (30 днів) після припинення лікування та у дітей з ВТЕ, які приймають інші антикоагулянти.

КСАРЕЛТО® (XARELTO)

(Ривароксабан)

План управління ризиками ЄС

Частина VI. Стислий огляд плану керування ризиками

Статус дослідження	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ефективності	Статус	Дата надання проміжних і заключного звітів
Категорія 3 – Необхідна додаткова діяльність із фармаконагляду				
Неінтервенційне багатоцентрове когортне дослідження	Дослідити безпеку та переносимість ривароксабану, гранули для пероральної суспензії, принаймні у 50 пацієнтів молодшого віку (< 2 років) з ВТЕ та у дітей з ВТЕ, які приймають інші антикоагулянти.	Важливий виявлений ризик: • Крововилив Важливий потенційний ризик: • Медичні помилки, пов'язані з розведенням пероральної суспензії та дозуванням лікарської форми – гранули для приготування суспензії для перорального застосування, 1 мг/мл	Звіт щодо доцільності	Подання 1 квартал 2021 року
На стадії планування			Початок збору даних	3-4 квартали 2021 року (приблизно)
			Проміжний звіт (звіт про хід дослідження)	Через рік після початку збору даних 3-4 квартали 2022 року (приблизно)
			Завершення збору даних	3-4 квартали 2024 року (приблизно)
			Остаточний звіт про результати дослідження (через 6 місяців після завершення лікування останнього пацієнта в рамках дослідження за допомогою Ксарелто®)	1-2 квартали 2025 року (приблизно)