

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АКТЕМРА® (ТОЦИЛІЗУМАБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) АКТЕМРА®. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні ЛЗ АКТЕМРА®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні ЛЗ АКТЕМРА® (відсутня інформація).

В Інструкції для медичного застосування для ЛЗ АКТЕМРА® наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування ЛЗ АКТЕМРА®

Дане резюме ПУР для ЛЗ АКТЕМРА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУР для ЛЗ АКТЕМРА®.

#### **I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ**

ЛЗ АКТЕМРА® зареєстрований для лікування ревматоїдного артриту, системного ювенільного ідіопатичного артриту, ювенільного ідіопатичного поліартриту, гігантоклітинного артеріїту та синдрому вивільнення цитокінів, індукованого CAR Т-клітинною терапією та COVID-19 (див. Інструкцію для медичного застосування щодо повного тексту показань). ЛЗ АКТЕМРА® містить *тоцилізумаб* у якості діючої речовини та застосовується у вигляді внутрішньовенної інфузії або підшкірної ін'єкції.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ АКТЕМРА® див. у EPAR для ЛЗ АКТЕМРА®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці для даного лікарського засобу.

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

Нижче зазначені важливі ризики для ЛЗ АКТЕМРА®, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків *тоцилізумабу*.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування для медичних працівників та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно;
- Рецептний статус – спосіб, яким препарат розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики.

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

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка регулярно оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином.

Ці заходи складають *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, що може впливати на безпеку застосування тоцилізумабу, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

## II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні для ЛЗ АКТЕМРА® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ АКТЕМРА®.

Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Серйозні інфекції*</li> <li>▪ Ускладнення дивертикуліту*</li> <li>▪ Нейтропенія</li> <li>▪ Гепатотоксичність</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тромбоцитопенія і потенційний ризик кровотечі</li> <li>▪ Підвищений рівень ліпідів і потенційний ризик серцево-судинних/цереброваскулярних випадків</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Злоякісні новоутворення</li> <li>▪ Демієлінізуючі розлади</li> <li>▪ Імуногенність</li> </ul>
Відсутня інформація	Відсутня

\* Питання з безпеки «серйозна інфекція» та «ускладнення дивертикуліту» вважаються важливими ідентифікованими ризиками тривалого застосування тоцилізумабу, однак оцінюються як важливі потенційні ризики для показання COVID-19

## II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливі ідентифіковані ризики – Серйозні інфекції*	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	У пацієнтів з цукровим діабетом повідомлялося вища частота серйозних інфекцій у порівнянні з пацієнтами без цукрового діабету. У пацієнтів, які отримували лікування тоцилізумабом та фонове лікування кортикостероїдами, повідомлялося про вищу частоту серйозних інфекцій порівняно з пацієнтами, які не отримували фонове лікування кортикостероїдами. Частота серйозних інфекцій, як виявилось, збільшувалась в залежності від маси тіла. Медичним працівникам слід виявляти обережність при розгляді питання про застосування тоцилізумабу у пацієнтів з анамнезом рецидивуючих або хронічних інфекцій або з основними захворюваннями (наприклад, дивертикуліт, цукровий діабет та інтерстиційна хвороба легень, які можуть підвищувати схильність до розвитку інфекцій у таких пацієнтів.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <p><u>Форми випуску для внутрішньовенного (ВВ) та підшкірного (ПШ) введення:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Протипоказання» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul>

	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> <b>Розмір упаковки:</b> відсутній. <b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пам'ятка для пацієнта</li> <li>▪ Брошура для пацієнтів</li> <li>▪ Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT, WA29358)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі ідентифіковані ризики – Ускладнення дивертикуліту*</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Тоцилізумаб слід застосовувати з обережністю у пацієнтів із виразковою хворобою кишечника або дивертикулітом в анамнезі.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul>

	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> <b>Розмір упаковки:</b> відсутній. <b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пам'ятка для пацієнта</li> <li>• Брошура для пацієнтів</li> <li>• Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT, WA29358)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі ідентифіковані ризики – Нейтропенія</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Спосіб застосування да дози» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p>

	<p>Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Розмір упаковки:</b> відсутній.</p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b></p> <p>Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Брошура для пацієнтів</li> <li>• Брошура для медичних працівників</li> </ul>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі ідентифіковані ризики – Гепатотоксичність</b>	
<p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p>	<p>Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Лікування іншими гепатотоксичними препаратами (наприклад, метотрексат).</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Спосіб застосування да дози» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>У пацієнтів з РА, ГКА, пЮІА, сЮІА, рівень АЛТ та АСТ слід контролювати кожні 4–8 тижнів протягом перших 6 місяців лікування і надалі – кожні 12 тижнів.</p>

	<p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Розмір упаковки:</b> відсутній.</p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Брошура для пацієнтів</li> <li>• Брошура для медичних працівників</li> <li>• Пам'ятка для пацієнта</li> <li>• Інформаційний лист-звернення до медичних працівників.</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі потенційні ризики – Тромбоцитопенія та потенційний ризик кровотечі</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Спосіб застосування да дози»)» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p>

	<p><b>Розмір упаковки:</b> відсутній.</p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Брошура для пацієнтів</li> <li>▪ Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

### Важливі потенційні ризики – Підвищений рівень ліпідів і потенційний ризик серцево-судинних/цереброваскулярних випадків

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> <b>Розмір упаковки:</b> відсутній. <b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Брошура для пацієнтів</li> <li>• Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT, WA29358)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі потенційні ризики – Злоякісні новоутворення</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Розмір упаковки:</b> відсутній.</p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b></p> <p>Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Брошура для пацієнтів</li> <li>• Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Реєстри ЄС (тривають: RABBIT, WA29358)</li> </ul>

	Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.
--	---

<b>Важливі потенційні ризики – Демієлізуючі розлади</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.
Фактори ризику та групи ризику	Лікування іншими гепатотоксичними препаратами (наприклад, метотрексат).
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> <b>Розмір упаковки:</b> відсутній. <b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Брошура для медичних працівників</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Епідеміологічні дані</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Реєстри ЄС (тривають: RABBIT)</li> </ul> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

<b>Важливі потенційні ризики – Імуногенність</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Належні та добре контрольовані клінічні дослідження та їх довготривалі продовження, як описано в даному ПУР, надають найвагоміші докази.

Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні</li> </ul> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Відсутні.</p> <p><b>Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні.</p> <p><b>Розмір упаковки:</b> відсутній.</p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> Тоцилізумаб є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>
<p>* Проблеми безпеки “серйозна інфекція” і “ускладнення дивертикулиту” вважаються важливими ідентифікованими ризиками тривалого застосування тоцилізумабу, однак розцінені як важливі потенційні ризики для показання COVID-19.</p>	

## II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

### II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Немає досліджень, які є умовами реєстрації даного лікарського засобу або специфічних зобов'язань щодо ЛЗ АКТЕМРА®.

### II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: **ML28664 (формально зазначене як GA28719) (RABBIT)**

Мета дослідження: Довгострокове спостереження за лікуванням препаратами біологічного походження при ревматоїдному артриті (RABBIT) з Реєстру німецьких препаратів біологічного походження.

Коротка назва дослідження: **WA29358**

Мета дослідження: Надання довгострокових даних з безпеки та ефективності застосування тоцилізумабу у пацієнтів з пЮІА.