

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ТРОМБАПКС,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 2,5 мг або 5 мг
(Апіксабан)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання: Профілактика венозної тромбоемболії у дорослих пацієнтів, які перенесли планову операцію з протезування колінного або кульшового суглоба. У дорослих, яким проводяться великі ортопедичні процедури на нижніх кінцівках, ризик післяопераційної венозної тромбоемболії (ВТЕ; тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок, емболія легеневої артерії) є одним із найвищих серед усіх хірургічних втручань. Венозну тромбоемболію вважають проблемою ХХІ ст., яка несе ризики для різних категорій пацієнтів. Це одна з основних причин смерті в усьому світі. За епідеміологічними даними ВТЕ спричиняє приблизно 500 тис. смертей на рік у країнах Європейського Союзу.

Профілактика інсультів та системної емболії у дорослих пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь, які мають один або кілька факторів ризику, таких як наявність у анамнезі інсульту чи транзиторної ішемічної атаки, вік від 75 років, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, симптоматична серцева недостатність (щонайменше клас II за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації). Інсульт – гостре порушення мозкового кровообігу, внаслідок якого розвивається пошкодження частини головного мозку. Згідно з офіційною статистикою МОЗ України, захворюваність на інсульт становить 280-290 випадків на 100 000 населення, що майже в 1,5 рази перевищує середній показник по Європі (200 на 100 000 населення). Щороку в Україні відбувається близько 120 000 інсультів. Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на гострі порушення мозкового кровообігу та смертності від інсульту. Лікування **тромбозу глибоких вен** (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також профілактика рецидивів ТГВ та ТЕЛА у дорослих. За віковою ознакою, поширеність варикозного розширення вен становить 40 % серед чоловіків і 32 % серед жінок, хоча жінки частіше звертаються за медичною допомогою. Частими ускладненнями варикозного розширення вен є флеботромбоз (утворення тромба, що фіксується у вені), тромбофлебіт (запалення стінки вени і утворення тромба, який закриває її просвіт), поверхневий перифлебіт (запалення тканин, що оточують вени).

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Діючою речовиною лікарського засобу ТРОМБАПКС є *Apixaban* - це потужний оборотний прямий та високоселективний інгібітор активної ділянки фактора Ха, призначений для перорального прийому. Для антитромботичної дії він не потребує антитромбіну III. Апіксабан пригнічує вільний та зв'язаний з тромбом фактор Ха, а також пригнічує активність протромбінази.

За підсумками клінічних досліджень було доведено, що діюча речовина лікарського засобу ТРОМБАПКС мала виражену активність при лікуванні у дослідженнях:

- 67 та 37 досліджень, згідно проведеного метааналізу, проведених порівняльних, багато центрових досліджень – порівнювали апіксабан, дабігатран, ривароксабан. Апіксабан мав найкращий загальний профіль безпеки та ефективності порівняно з іншими досліджуваними лікарськими засобами. [«*Effectiveness and Safety of Apixaban in over 3.9 Million People with Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis*», *J Clin Med.* 2022 Jul; 11(13): 3788].

- 18 201 пацієнтів, що прийняли участь у багатоцентровому рандомізованому дослідженні, у якому порівнювали апіксабан з варфарином для профілактики інсульту у пацієнтів з фібриляцією передсердь. результати свідчать про те, що апіксабан є ефективним і

безпечним для всіх пацієнтів з масою тіла, включно з низькою (≤ 60 кг) і високою вагою (> 120 кг). Перевага в ефективності та безпеці апіксабану порівняно з варфарином зберігається в усіх вагових групах із ще більшим зниженням інтенсивних кровотеч у пацієнтів із фібриляцією передсердь із низькою та нормальною вагою порівняно з високою вагою. [*«Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight»*, HomeCirculation Vol. 139, No. 20 Efficacy and Safety of Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Extremes in Body Weight].

- 12488 пацієнтів з фібриляцією передсердь і прогресуючою хронічною хворобою нирок, які проходили лікування та прийняли участь у багатоцентровому порівняльному дослідженні (пацієнти отримували апіксабан, варфарин та ривароксабан), Це дослідження продемонструвало, що ривароксабан і варфарин асоціювалися з вищою частотою сильних кровотеч порівняно з апіксабаном, що свідчить про кращий профіль безпеки апіксабану в популяції високого ризику [*«Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study»*, Published: October 13, 2023.].

- W.A. Ray et al. виконали дослідження з метою оцінити великі ішемічні та геморагічні події у хворих на фібриляцію передсердь, які приймали ці препарати. Отримані результати опубліковані у виданні JAMA (2021; 326 (23): 2395-2404). Фібриляція передсердь підвищує ризик розвитку інсульту в п'ять разів і вважається причиною 15% усіх епізодів. Антикоагулянтна терапія для запобігання виникненню ішемічних подій є важливим аспектом лікування цього хронічного захворювання. Апіксабан та ривароксабан – найчастіше призначувані пероральні антикоагулянти для профілактики ішемічного інсульту в пацієнтів із фібриляцією передсердь.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ТРОМБАПКС, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, а саме:

- Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Кровотеча	Під час застосування лікарського засобу було зафіксовано випадки, кровотеч, що є потенційно небезпечним.	Якщо у Вас існує підвищена кровоточивість, або наявна схильність до кровотеч, чи проблем згортання крові, Вам протипоказано застосовувати даний лікарський засіб.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Ураження печінки	Існують ризики виникнення ураження печінки, або зміни лабораторних показників печінки, що необхідно врахувати під час застосування лікарського засобу. Оскільки пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю можуть мати властиві цьому стану порушення коагуляції, клінічного досвіду застосування препарату, цій категорії

	досить мало, його не рекомендовано застосовувати даній категорії пацієнтів.
<i>Потенційний ризик кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.</i>	Визначено, що є <i>потенційний ризик виникнення кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.</i> Під час застосування лікарського засобу рекомендовано суворо дотримуватись рекомендацій, щодо дозування лікарського засобу.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю</i>	Безпека та ефективність застосування лікарського засобу у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю не встановлені.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить 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 препарат має додатковс заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – *Кровотеча.*

Заходи з мінімізації ризику: «Кровотеча».
Мета й обґрунтування: <i>Інформування спеціалістів охорони здоров'я, а також пацієнтів та ефективна мінімізація ризику виникнення кровотеч при застосуванні лікарського засобу.</i>
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків Ключові моменти: 1. Підготовка та узгодження листа-звернення для медичних працівників з Регуляторним органом. 2. Публікація листа-звернення для медичних працівників на сайті Регуляторного органу. 3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого листа-звернення для медичних працівників за регіонами. 4. Розповсюдження листа-звернення для медичних працівників безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я. 5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я. 6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.
Мета й обґрунтування: Фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення кровотечі 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 для медичних працівників, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – *Потенційний ризик кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.*

Заходи з мінімізації ризику: «Потенційний ризик кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.».
Мета й обґрунтування: <i>Інформування спеціалістів охорони здоров'я, а також пацієнтів та ефективна мінімізація ризику виникнення потенційного ризику кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування при застосуванні лікарського засобу.</i>
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків Ключові моменти: 1. Підготовка та узгодження листа-звернення для медичних працівників з Регуляторним органом. 2. Публікація листа-звернення для медичних працівників на сайті Регуляторного органу. 3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого

листа-звернення для медичних працівників за регіонами.
4. Розповсюдження листа-звернення для медичних працівників безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.
Мета й обґрунтування: Фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення потенційного ризику кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.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 для медичних працівників, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

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

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Кровотеча».

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка та розповсюдження листа-звернення для медичних працівників, а також «Пам'ятки для пацієнтів» з приводу ризику «Кровотеча»	Виявлення та ефективна мінімізація ризику «Кровотеча»	Вроджені вади розвитку при застосуванні у жінок-пацієнтів.	Планується	2025 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження листа-звернення для медичних працівників, а також «Пам'ятки для пацієнтів» з приводу ризику «Потенційний ризик кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.»	Виявлення та ефективна мінімізація ризику «Потенційний ризик кровотечі або тромбозу через передозування або недостатнє дозування.»	Вроджені вади розвитку при застосуванні у жінок-пацієнтів.	Планується	2025 р. – заплановано надання звіту

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	15.01.24	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	03.07.24	–	Перший ПУР, змін не було.