

6. Стислий виклад плану управління ризиками, пов'язаними із застосуванням препарату Ксалтофай®

Це стислий виклад плану управління ризиками (ПУР) для препарату Ксалтофай®. У ПУР охарактеризовано важливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату Ксалтофай®, і описано, яким чином їх можна мінімізувати та як отримати детальнішу інформацію про ризики і фактори невизначеності (відсутні дані), пов'язані із застосуванням препарату Ксалтофай®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІДМЗЛЗ) містить важливу інформацію для медичних працівників (МП) і пацієнтів про особливості застосування препарату Ксалтофай®.

Цей стислий виклад ПУР для препарату Ксалтофай® слід читати в контексті усієї вищенаведеної інформації, у тому числі звіту з оцінки та спрощеної анотації, які є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (ЄЗОЛЗ).

Нові важливі фактори небезпеки чи зміни в поточних факторах небезпеки буде включено до оновлених редакцій ПУР для препарату Ксалтофай®.

6.1 Лікарський засіб і показання до застосування

Препарат Ксалтофай® схвалено для лікування цукрового діабету 2-го типу (ЦД2Т) (повну інформацію щодо показань до застосування наведено в ІДМЗЛЗ). Діючими речовинами лікарського засобу є аналог базального інсуліну – інсулін деглюдек (IDeg) та аналог глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1) – ліраглутид. Лікарський засіб застосовується у формі підшкірних ін'єкцій.

Детальнішу інформацію про оцінку аспектів користі препарату Ксалтофай® викладено в ЄЗОЛЗ, який включає спрощену анотацію зрозумілою мовою та розміщений на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (ЄАЛЗ) на сторінці даного лікарського засобу за посиланням: [EPAR link](#)

6.2 Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, і заходи з мінімізації або детальної характеристики ризиків

Нижче окреслені важливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату Ксалтофай®, а також заходи з мінімізації ризиків та запропоновані дослідження, з яких можна дізнатись більше про ці ризики.

Заходи з мінімізації ризиків, встановлені для лікарського засобу, можуть включати:

- Конкретну інформацію, таку як застереження, правила безпеки та поради щодо коректного застосування у ІДМЗЛЗ, адресовану пацієнтам та МП;
- Важливі поради щодо пакування лікарського засобу;

– Схвалений об'єм упаковки – обирається кількість лікарського засобу в упаковці для забезпечення його коректного застосування;

– Правовий статус лікарського засобу – категорія відпуску препарату пацієнтам (наприклад, за рецептом чи без рецепту) може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

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

Поряд із цими заходами постійно збираються та регулярно аналізуються дані щодо побічних ефектів, включаючи оцінку Періодичного звіту з безпеки лікарського засобу (ПЗБЛЗ), для того щоб за необхідності можна було негайно діяти.

Ці заходи являють собою *рутинні заходи фармаконагляду*.

Якщо важливі дані, які можуть вплинути на безпеку застосування препарату Ксалтофай[®], на сьогодні ще не доступні, такі відомості наводяться під заголовком «відсутні дані» нижче за текстом.

6.2.1 Перелік важливих ризиків і відсутніх даних

Важливі ризики, пов'язані з застосуванням препарату Ксалтофай[®], – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного прийому лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатись як встановлені або потенційні. Встановлені ризики – це фактори небезпеки, для яких існують достатні докази щодо їхнього зв'язку із застосуванням препарату Ксалтофай[®]. Потенційні ризики – це фактори небезпеки, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу є можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок ще не доведений і потребує подальшої оцінки. Відсутні дані – це дані щодо безпеки лікарського засобу, які на даний час відсутні і які необхідно зібрати (наприклад, щодо довгострокового застосування лікарського засобу). Характеристику важливих ризиків та відсутніх даних для препарату Ксалтофай[®] наведено в Таблиці 6-1.

Таблиця 6-1 Важливі ризики і відсутні дані, Ксалтофай[®]

Перелік важливих ризиків і відсутніх даних	
Важливі встановлені ризики	– Відсутні
Важливі потенційні ризики	– Медулярний рак щитоподібної залози – Новоутворення – Рак підшлункової залози – Помилки в застосуванні лікарського засобу, у тому числі помилки, пов'язані з переходом з ін'єкційної терапії цукрового діабету
Відсутні дані	– Перехід від застосування базального інсуліну <20 одиниць чи >50 одиниць

6.2.2 Коротка характеристика важливих ризиків

6.2.2.1 Важливі встановлені ризики

Для препарату Ксалтофай® немає важливих встановлених ризиків.

6.2.2.2 Важливі потенційні ризики

Важливі потенційні ризики для препарату Ксалтофай® наведені в Таблиці 6–2, Таблиці 6–3, Таблиці 6–4 і Таблиці 6–5.

Таблиця 6-2 Медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ)

Дані, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським засобом	<p>У ході досліджень канцерогенності ліраглутиду на мишах і щурах були виявлені С-клітинні пухлини щитоподібної залози. На основі даних щодо механізму дії лікарського препарату, зібраних компанією «А/Т Ново Нордіск», та літературних даних показано, що С-клітинні пухлини, які розвинулись у мишей і щурів після прийому ліраглутиду, спричинені негенотоксичним специфічним механізмом, опосередкованим рецепторами ГПП-1, до якого миші і щури є особливо чутливими, а мавпи і люди – ні. Релевантність цього ризику для людей ймовірно є низькою.</p> <p>Дані посиленого спостереження за рівнем кальцитоніну (маркер МРЩЗ) у плазмі в рамках програми клінічних досліджень ліраглутиду не підтверджують вплив ліраглутиду на рівень кальцитоніну у людей.</p>
Фактори ризику і групи ризику	Наявність множинної ендокринної неоплазії 2 (МЕН2) в сімейному чи особистому анамнезі.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: <u>Рутинне сповіщення про ризик:</u> – Розділ «Доклінічні дані з безпеки» в ІДМЗЛЗ, де описані результати доклінічних досліджень. – Розділ «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ, до якого включено інформацію про захворювання щитоподібної залози.</p> <p><u>Рутинні дії з мінімізації ризику, які включають рекомендації щодо конкретних клінічних заходів для зниження ризику:</u> Розділ «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ, до якого включено особливе застереження щодо захворювання щитоподібної залози.</p> <p><u>Інші заходи з мінімізації ризику, окрім викладених в ІДМЗЛЗ:</u> Не передбачені.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Не передбачені.</p>

Перелік скорочень: ГПП-1 = глюкагон-подібний пептид-1; МЕН2 = множинна ендокринна неоплазія 2-го типу; МРЩЗ = медулярний рак щитоподібної залози; ІДМЗЛЗ = інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

Таблиця 6-3 Новоутворення

<p>Дані, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським засобом</p>	<p>У клінічних дослідженнях ефективності та безпеки ліраглутиду для лікування ЦД2Т було виявлено дисбаланс у коефіцієнтах реєстрації випадків новоутворень (ліраглутид > препарат порівняння) на момент подання заяви про реєстрацію лікарського засобу (ліраглутид: 20,7, препарат порівняння: 6,8 і плацебо: 11,3 явищ на 1000 років впливу). Частота злоякісних новоутворень була співставною між пацієнтами, які отримували лікування ліраглутидом, і пацієнтами, які не отримували такого лікування (7,6 vs 5,3 явищ на 1000 років впливу). Експертна оцінка явищ не проводилась, і кількість явищ була незначною.</p> <p>У дослідженні EX2211-3748 (LEADER) новоутворення, підтверджені Експертною комісією з оцінки небажаних явищ, були діагностовані у близької кількості пацієнтів у групі ліраглутиду та в групі плацебо. Частота випадків злоякісної меланоми, підтверджених Експертною комісією з оцінки небажаних явищ, була низькою, що узгоджується з низькою поширеністю цього захворювання. У групі ліраглутиду було зареєстровано більшу кількість явищ злоякісної меланоми шкіри, підтверджених Експертною комісією з оцінки небажаних явищ (13 явищ у 13 пацієнтів), ніж у групі плацебо (5 явищ у 5 пацієнтів). Чисельний дисбаланс у низькій кількості пацієнтів зі злоякісною меланомою шкіри також відображений у чисельно вищій частоті злоякісної меланоми, яка спостерігалась для ліраглутиду (0,07 vs 0,02 явища на 100 пацієнто-років впливу (ПРВ)).</p> <p>З огляду на вищевикладене, новоутворення класифіковані як важливий потенційний ризик для ліраглутиду та препарату Ксалтофай®.</p>
<p>Фактори ризику і групи ризику</p>	<p>ЦД2Т, ожиріння, паління тютюну, зловживання алкоголем, вік, фактори довкілля та генетична схильність</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: <u>Рутинне сповіщення про ризик:</u> Не передбачено.</p> <p><u>Рутинні дії з мінімізації ризику, які включають рекомендації щодо конкретних клінічних заходів для зниження ризику:</u> Не передбачені.</p> <p><u>Інші заходи з мінімізації ризику, окрім викладених в ІДМЗЛЗ:</u> Не передбачені.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Не передбачені.</p>

Перелік скорочень: ПРВ = пацієнто-роки впливу, ЦД2Т = цукровий діабет 2-го типу.

Таблиця 6–4 Рак підшлункової залози

<p>Дані, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським засобом</p>	<p>На підставі доклінічних сигналів Управлінням продовольства і медикаментів (УПМ) США та Європейським агентством з лікарських засобів (ЄАЛЗ) було проведено ретельний аналіз усіх даних доклінічних та клінічних даних, пов'язаних із безпечністю препарату для підшлункової залози, результати якого було опубліковано в спільному коментарі в 2014 р. У даному коментарі було зазначено, що твердження щодо причинно-наслідкового зв'язку між інкретиноюю терапією та панкреатитом чи раком підшлункової залози не узгоджуються з наявними даними.</p> <p>Пацієнти з Д2Т, а також пацієнти з надлишковою вагою чи ожирінням, знаходяться в групі підвищеного ризику деяких видів злоякісних новоутворень, таких як рак підшлункової залози. На сьогодні дані клінічних досліджень не підтверджують, що терапія на основі ГПП-1 підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози. Однак, через питання, які оточують потенційний зв'язок між терапією на основі ГПП-1 та раком підшлунковою залози, рак підшлункової залози додано як окремий потенційний ризик згідно зі Статтею 5(3) Регламенту ЄС 726/2004 (ЕМЕА/Н/А-5(3)/1369).</p>
<p>Фактори ризику і групи ризику</p>	<p>ЦД2Т, ожиріння, паління тютюну, зловживання алкоголем, старший вік, умови довкілля та генетична схильність.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: <u>Рутинне сповіщення про ризик:</u> Не передбачено.</p> <p><u>Рутинні дії з мінімізації ризику, які включають рекомендації щодо конкретних клінічних заходів для зниження ризику:</u> Не передбачені.</p> <p><u>Інші заходи з мінімізації ризику, окрім викладених в ІДМЗЛЗ:</u> Не передбачені.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Не передбачені.</p>

Перелік скорочень: ЄАЛЗ = Європейське агентство з лікарських засобів; УПМ = Управління продовольства і медикаментів США; ГПП-1 = глюкагон-подібний пептид-1; ЦД2Т = цукровий діабет 2-го типу.

Таблиця 6–5 Помилки в застосуванні лікарських засобів, у тому числі помилки, пов’язані з переходом з ін’єкційної терапії цукрового діабету

Дані, які підтверджують зв’язок ризику з лікарським засобом	Дані клінічних досліджень показують, що в різних групах лікування частота явищ є подібною, і більшість випадків після виходу препарату на ринок були несерйозними. Компанія «А/Т Ново Нордіск» схвалила засоби диференціації пристрою для запобігання негативним наслідкам, пов’язаним з переплутуванням даного лікарського засобу з іншими препаратами, а також правила поведінки з пристроєм та введення дози в сумативному тесті на зручність використання UT114.
Фактори ризику і групи ризику	– Нові пацієнти, які розпочинають лікування препаратом Ксалтофай® – Пацієнти з порушенням зору можуть знаходитись у групі підвищеного ризику.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: Рутинне сповіщення про ризик: Розділ «Спосіб застосування та дози» в ІДМЗЛЗ, у якому детально описано «кроки підвищення дози» та спосіб застосування лікарського засобу. На картонній упаковці препарату Ксалтофай® зазначено, що «1 крок дози містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду». <u>Рутинні дії з мінімізації ризику, які включають рекомендації щодо конкретних клінічних заходів для зниження ризику:</u> Розділ «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ, до якого включено особливе застереження для уникнення помилок у застосуванні лікарського засобу. <u>Інші заходи з мінімізації ризику, окрім викладених в ІДМЗЛЗ:</u> Не передбачені. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Навчальний матеріал для МП у ЄС (див. Додаток 6).

Перелік скорочень: IDegLira = інсулін деглюдек / ліраглутид; ІДМЗЛЗ = інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

6.2.2.3 Відсутні дані

Відсутні дані для препарату Ксалтофай® охарактеризовані в Таблиці 6–6.

Таблиця 6–6 Перехід від базального інсуліну < 20 одиниць чи > 50 одиниць

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: <u>Рутинне сповіщення про ризик:</u> Не передбачено.</p> <p><u>Рутинні дії з мінімізації ризику, які включають рекомендації щодо конкретних клінічних заходів для зниження ризику:</u> Розділ «Особливості застосування» в ІДМЗЛЗ, до якого включені особливі застереження щодо застосування препарату для пацієнтів, які переходять на Ксалтофай® з базального інсуліну, про те, що дослідження за участю таких пацієнтів не проводились.</p> <p><u>Інші заходи з мінімізації ризику, окрім викладених в ІДМЗЛЗ:</u> Не передбачені.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Не передбачені.</p>
-----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Перелік скорочень: ІДМЗЛЗ = інструкція для медичного застосування лікарського засобу.

6.2.3 План постреєстраційних досліджень

6.2.3.1 Дослідження, які є умовами допуску препарату на ринок

Щодо препарату Ксалтофай® немає досліджень, які є умовами його допуску на ринок, або конкретних зобов'язань.

6.2.3.2 Інші дослідження в плані постреєстраційних досліджень

Препарат Ксалтофай® не потребує таких досліджень.