

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### для лікарського засобу Елідел® (Пімекролімус), крем для зовнішнього застосування 1%

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків, асоційованих із застосуванням пімекролімус 1% крем, стосовно того, як можна ці ризики мінімізувати, а також як отримати додаткову інформацію щодо ризиків та невизначеності, асоційованих із застосуванням лікарського засобу **Елідел® 1%, крем** (відсутня інформація).

В інструкції для медичного застосування лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г наведена важлива інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо його використання.

#### I. Лікарський засіб та його використання за призначенням

Лікарський засіб Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г схвалений для лікування atopічного дерматиту (АД) легкого або помірного ступеня тяжкості, якщо лікування місцевими кортикостероїдами небажане чи неможливе. Це може бути при:

- непереносимості місцевих кортикостероїдів
- недостатньому ефекті від місцевих кортикостероїдів
- потребі використання на обличчі та шиї, де тривале періодичне застосування кортикостероїдів може бути недоречним.

Лікарський засіб містить пімекролімус як діючу речовину, і його застосовують у вигляді крему для нанесення на шкіру.

#### II. Ризики, пов'язані з лікарськими засобами, та заходи щодо мінімізації або подальшої характеристики цих ризиків

Важливі ризики застосування лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г/ Ареген Крем 10 мг/г, а також заходи щодо зниження (мінімізації) цих ризиків **наведені** нижче. Заходи з мінімізації ризиків, визначені для цього лікарських засобів, можуть включати:

- **Конкретну** інформацію, такі, як застереження, заходи перестороги та поради правильного застосування, зазначені в інструкції для медичного застосування, адресовані пацієнтам та медичним працівникам.
- Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу.
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обрана таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу.
- Статус відпуску лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнтам (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти знизити (мінімізувати) ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи зі зниження (мінімізації) ризику.

На додаток до цих заходів інформацію щодо побічних реакцій (небажаних явищ) збирають

*\*В Україні зареєстрований лікарський засіб Елідел, крем для зовнішнього застосування 1%*

постійно та регулярно здійснюють її аналіз, включаючи оцінку в Регулярно оновленому звіті з безпеки (РОЗБ), для забезпечення можливості впровадження, за необхідності, невідкладних заходів. Таки заходи становлять рутинну діяльність в межах фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г, не отримана, то вона вказана у розділі «Відсутня інформація» нижче.

У випадку препарату Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г ці рутинні заходи доповнюються додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними під відповідними ризиками нижче.

## **II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація**

Важливими ризиками для лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г, є ризики, у зв'язку з якими необхідні спеціалізовані заходи для подальшого визначення або мінімізації таких ризиків, для забезпечення безпеки застосування лікарського засобу пацієнтами. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані чи потенційні. Визначеними ризиками є проблеми, щодо яких є достатнє підтвердження зв'язку з застосуванням лікарського засобу Елідел® 1%/ Елідел Крем 10 мг/г/ Ареген Крем 10 мг/г. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня, і її необхідно збирати (наприклад, щодо тривалого застосування препарату/застосування в особливих групах пацієнтів, тощо).

### **Резюме проблем безпеки**

<b>Резюме проблем безпеки</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"><li>• Застосування за незареєстрованими показаннями, крім АД (Використання пімекролімусу для інших показаннях, крім АД)</li></ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"><li>• Злоякісні захворювання шкіри (рак шкіри)</li><li>• Лімфома (системна імуносупресія) (рак лімфоцитів у пацієнтів з ослабленим імунітетом)</li><li>• Інші злоякісні захворювання (не лімфома, не шкірні) (Інші новоутворення (не лімфома, не шкірні))</li></ul>
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"><li>• Застосування пімекролімусу у дітей віком &lt; 2 років (Застосування у дітей віком до 2 років)</li></ul>

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий визначений (ідентифікований) ризик: Застосування за незареєстрованими показаннями, крім АД</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	Аналіз випадків використання за незареєстрованими показаннями, крім АД, та у дітей віком <2 років, у базі даних компанії з безпеки та базі даних Eudravigilance. Впровадження навчального матеріалу для лікарів.  На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий визначений (ідентифікований) ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовується.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику  Додаткові заходи з мінімізації ризику: Навчальні матеріали та лист-звернення (тільки для країн з високим рівнем застосування за незареєстрованими показаннями у дітей) до лікарів у кількох країнах.
Додаткові заходи фармаконагляду	Додаткові заходи фармаконагляду: Моніторинг застосування за незареєстрованими показаннями, крім АД, в РОЗБ.

<b>Важливий потенційний ризик: Злоякісні захворювання шкіри</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий потенційний ризик.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти із ослабленим імунітетом, пацієнтам із синдромом Нетертона, пацієнтам із сильно запаленою або пошкодженою шкірою (наприклад, еритродермія), пацієнтам з потенційно злоякісними або передзлоякісними ураженнями шкіри.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику:  Додаткові заходи з мінімізації ризику Не застосовується, оскільки немає додаткових заходів з мінімізації ризику для цієї проблеми безпеки

<b>Важливий потенційний ризик: Злоякісні захворювання шкіри</b>	
Додаткові заходи фармаконагляду	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• На підставі Заключного звіту щодо оцінки (FAR) з ПУР № 7 незалежний глобальний Рада моніторингу безпеки даних (DSMB) проводить оцінку всіх наявних даних про безпеку препарату Елідел спочатку (з 2006 р.) два рази на рік, а починаючи з 2012 р. один раз на рік. Протягом звітнього періоду, було запропоновано змінити частоту регулярних засідань DSMB на один раз на три роки, якщо кількість випадків злоякісних захворювань, про які повідомляється під час застосування пімекролімусу як підозрюваного лікарського засобу, не перевищує двох випадків протягом календарного року. Однак компанія «Майлан» повинна надати DSMB короткий щорічний звіт про оновлення випадків та резюме нової літератури.</li><li>• Оцінка всіх наявних даних про безпеку двічі на рік за допомогою Реєстру випадків екземи у дітей Радою моніторингу безпеки даних (PEER DSMB).</li><li>• Дослідження V01-ELDA-401 (дослідження партнера (Bausch)) (попередній код дослідження ASM981C2308S1): Дослідження NMSC у дорослих. Дослідження розпочнеться після схвалення протоколу дослідження FDA.</li><li>• Дослідження V01-ELDA-402 (дослідження партнера (Bausch)) (попередній код дослідження ASM981C2324): Дослідження MSC у дорослих. Дослідження розпочнеться після схвалення дослідження.</li></ul>

<b>Важливий потенційний ризик: Лімфома (системна імуносупресія)</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий потенційний ризик.</p> <p>Хоча дослідження на тваринах показали докази канцерогенності (лімфоми) після перорального застосування інгібіторів кальциневрину, дані про системну імуносупресію у людей при місцевому застосуванні цих засобів відсутні.</p> <p>Хоча рівні пімекролімусу в крові після місцевого застосування 1% крему є дуже низькими (максимум 2,6 нг/мл у програмі реєстрації), не можна виключати потенційний ризик системної імуносупресії та розвитку злоякісних захворювань, виходячи з механізму дії препарату in vitro та досвід використання цього</p>

<b>Важливий потенційний ризик: Лімфома (системна імуносупресія)</b>	
	<p>класу препаратів (ТЗІ) при системному застосуванні під час трансплантації. Отже, ризик розвитку лімфоми (особливо пов'язаної з імунодепресією В-клітинної лімфоми, позитивної до вірусу Епштейна-Барра) ретельно контролюється під час постмаркетингового нагляду. Однак найголовніше, що повторна оцінка дослідження пероральної токсичності у мавп № 0370001 та повторна оцінка впливу на селезінку та лімфатичні вузли (DMPK R1000544) показали, що для людини можна встановити запас безпеки: запас безпеки у 33 рази стосовно системного впливу, який є значним. На закінчення слід сказати, що місцеве застосування препарату Пімекролімус 1% крем не призводить до утворення високих концентрацій пімекролімусу в місцевих (дренуючих) лімфатичних вузлах, а також в інших потенційних тканинах-мішенях. Механізм впливу на тканин після нанесення на шкіру принципово відрізняється від перорального лікування високими дозами. Отже, потенційний ризик розвитку лімфоми після місцевого застосування препарату Пімекролімус 1% крем слід класифікувати як набагато нижчий, ніж вважалося на момент створення першого ПУР (2006 р. Novartis). Це підтверджується результатами епідеміологічних досліджень, в яких місцеве застосування пімекролімусу не пов'язане з підвищеним ризиком розвитку лімфоми у пацієнтів з АД. Насправді епідеміологічні дослідження вказують на підвищений ризик розвитку лімфоми у поєднанні з самим АД, особливо з тяжкою формою АД.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з імунodefіцитом (наприклад, СНІД) або пацієнти, які мають передзлосякісні ураження шкіри (наприклад, Т-клітинна лімфома шкіри).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:                      Не застосовується, оскільки немає додаткових заходів з мінімізації ризику для цієї проблеми безпеки</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>На підставі FAR з ПУР № 7 незалежний глобальний DSMB проводить оцінку всіх наявних даних про безпеку препарату Елідел спочатку (з 2006 р.) два рази на рік, а починаючи з 2012 р. один раз на рік. Протягом звітного періоду, було запропоновано змінити частоту регулярних засідань DSMB на один раз на три роки, якщо кількість випадків злосякісних захворювань, про які повідомляється під час застосування пімекролімусу як підозрюваного лікарського засобу, не перевищує двох випадків протягом календарного року. Однак компанія «Майлан» повинна надати DSMB короткий щорічний звіт про оновлення випадків та резюме нової літератури.</li> </ul>

<b>Важливий потенційний ризик: Лімфома (системна імуносупресія)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Оцінка всіх наявних даних про безпеку двічі на рік за допомогою PEER DSMB.</li> <li>Дослідження ASM981C2311 Реєстр випадків екземи у дітей (Дослідження партнера (Bausch)).</li> </ul>
<b>Важливий потенційний ризик: Інші злоякісні захворювання (не лімфома, не шкірні)</b>	
Докази поєднання ризику з використанням лікарського засобу	<p>На підставі даних, отриманих з багатьох джерел, таких як дані доклінічних досліджень, підтверджені клінічними даними, клінічні випробування, епідеміологічні дослідження та джерела спонтанних даних, включаючи опубліковану літературу, і через можливі небажані клінічні результати, пов'язані з цим, цю проблему безпеки класифікували як важливий потенційний ризик.</p> <p>Найголовніше, що повторна оцінка дослідження пероральної токсичності у мавп № 0370001 та повторна оцінка впливу на селезінку та лімфатичні вузли (DMPK R1000544) показали, що для людини можна встановити запас безпеки: запас безпеки у 33 рази стосовно системного впливу, який є значним. На закінчення слід сказати, що місцеве застосування препарату Пімекролімус 1% крем не призводить до утворення високих концентрацій пімекролімусу в місцевих (дренуючих) лімфатичних вузлах, а також в інших потенційних тканинах-мішенях. Механізм впливу на тканин після нанесення на шкіру принципово відрізняється від перорального лікування високими дозами. Отже, потенційний ризик розвитку лімфоми після місцевого застосування препарату Пімекролімус 1% крем слід класифікувати як набагато нижчий, ніж вважалося на момент створення першого ПУР (2006 р. Novartis).</p>
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з імунodefіцитом.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <p>Не застосовується, оскільки немає додаткових заходів з мінімізації ризику для цієї проблеми безпеки</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>На підставі FAR з ПУР № 7 незалежний глобальний DSMB проводить оцінку всіх наявних даних про безпеку препарату Елідел спочатку (з 2006 р.) два рази на рік, а починаючи з 2012 р. один раз на рік. Протягом звітного періоду, було запропоновано змінити частоту регулярних засідань DSMB на один раз на три роки, якщо кількість випадків злоякісних захворювань, про які повідомляється під час застосування пімекролімусу як підозрюваного</li> </ul>

<b>Важливий потенційний ризик: Інші злоякісні захворювання (не лімфома, не шкірні)</b>	
	<p>лікарського засобу, не перевищує двох випадків протягом календарного року. Однак компанія «Майлан» повинна надати DSMB короткий щорічний звіт про оновлення випадків та резюме нової літератури.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінка всіх наявних даних про безпеку двічі на рік за допомогою PEER DSMB.</li> <li>• Дослідження ASM981C2311 Реєстру випадків екземи у дітей (Дослідження партнера (Bausch)).</li> </ul>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <p>Навчальні матеріали для лікарів у кількох країнах</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <p>Моніторинг застосування за незареєстрованими показаннями у дітей віком &lt;2 років, крім АД, в ПОЗБЛЗ шляхом аналізу випадків застосування у дітей віком &lt;2 років для бази даних компанії з безпеки та бази даних EudraVigilance.</p>

<b>Відсутня інформація: Ризик застосування пімекролімусу у дітей віком &lt; 2 років</b>	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <p>Навчальні матеріали та лист-звернення (тільки для країн з високим рівнем застосування за незареєстрованими показаннями у дітей) до лікарів у кількох країнах.</p>
Додаткові заходи фармаконагляду:	<p>Додаткові заходи фармаконагляду:</p> <p>Моніторинг застосування за незареєстрованими показаннями у дітей віком &lt;2 років, крім АД, в РОЗБ шляхом аналізу випадків застосування у дітей віком &lt;2 років для бази даних компанії з безпеки та та бази даних EudraVigilance.</p>

### **Запланований план розвитку в післяреєстраційний період**

#### **П.С.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Вказані досліджень є умовами отримання реєстраційного посвідчення.

Реєстр випадків екземи у дітей (PEER, код дослідження: ASM981C2311)

#### **П.С.2 Перелік досліджень в плані розвитку в післяреєстраційний період**

Немає вимог щодо проведення досліджень для лікарського засобу Елідел/Елідел Крем 10 мг/г, відсутні.