

## **ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

### **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МАБТЕРА®**

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

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в інструкції для медичного застосування для ЛЗ МАБТЕРА® наведена необхідна інформація для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування ЛЗ МАБТЕРА®.

Це резюме ПУР для ЛЗ МАБТЕРА® 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 МАБТЕРА®.

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

ЛЗ МАБТЕРА® зареєстрований для лікування ревматоїдного артриту, гранулематозу з поліангіїтом та мікроскопічного поліангіїту (щодо даного показання лікарський засіб не застосовується для підтримувальної терапії у дорослих та для індукції ремісії у дітей (віком  $\geq 2 \leq 18$  років) в Україні. Оскільки дана інформація не зареєстрована в Україні), пухирчатки звичайної (лікарський засіб не застосовується за даним показанням в Україні, оскільки воно є не зареєстрованим), неходжкінської лімфоми (підшкірна та внутрішньовенна форма випуску), хронічного лімфолейкозу (підшкірна та внутрішньовенна форма випуску) (див. КХЛЗ щодо повного тексту показань для застосування). ЛЗ МАБТЕРА® містить ритуксимаб у якості діючої речовини та вводиться внутрішньовенно або підшкірно.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ МАБТЕРА® див. у EPAR для ЛЗ МАБТЕРА®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на вебсайті 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 ЛЗ МАБТЕРА®, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ МАБТЕРА®.

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 та КХЛЗ для медичних працівників та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що лікарський засіб застосований правильно;
- Рецептний статус – спосіб, яким лікарський засіб розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У випадку ЛЗ МАБТЕРА® додатково до цих заходів існують додаткові заходи з мінімізації ризиків, про що зазначено для відповідних ризиків нижче.

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

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ЛЗ МАБТЕРА®, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

## II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ МАБТЕРА® – 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 МАБТЕРА®. 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>• Інфекції, у тому числі серйозні інфекції (Всі показання)</li> <li>• Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (Всі показання)</li> <li>• Реактивація вірусу гепатиту В (Всі показання)</li> <li>• Гіпогаммаглобулінемія (неонкологічні показання)</li> </ul> |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Важливі потенційні ризики | <ul style="list-style-type: none"> <li>Застосування препарату для підшкірного введення за незареєстрованими показаннями (препарати для підшкірного введення для лікування НХЛ та ХЛЛ)</li> <li>Помилки, пов'язані з шляхом введення препарату (Препарати для підшкірного введення для лікування НХЛ та ХЛЛ)</li> </ul> |
| Відсутня інформація       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Довготривале застосування у пацієнтів з ГПА/МПА (лише ГПА/МПА)</li> </ul>   |

## II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

| Важливі ідентифіковані ризики - Інфекції, у тому числі серйозні інфекції (Всі показання) |   |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом                                 | <p><b>КХЛЗ Мабтера®</b></p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу No 1066792 щодо інфекцій (від березня 2016 року)</p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу 1027733 щодо інфекцій (від 29 жовтня 2007 року) та посилання на нього.</p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу 1022732 щодо вірусних інфекцій (від серпня 2006 року) та посилання на нього.</p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу: 1027731 (від 29 жовтня 2007 року), 1044830 (від 30 червня 2011 року).</p> <p>Дослідження проблеми компанією «Дженентек» (від 26 жовтня 2007 року), та посилання на нього.</p> <p><b>РА</b></p> <p>Довгострокова безпека ритуксимабу: об'єднаний аналіз глобальної програми клінічних досліджень РА протягом 11 років (дата закриття бази даних: вересень 2012 року), до якого входять дослідження DANCER (WA17043/U2644g), IMAGE (WA17047/U3373g), MIRROR (WA17044, U2974g), REFLEX (WA17042/IDEC 102-20), SERENE (WA17045/U2973g), SIERRA (U3374g), SUNRISE (U3384g), WA16291, WA16855 (U2653g), WA17531 (IDEC 102-21).</p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу 1042044 (від 4 лютого 2011 року) щодо фатальних інфузійних реакцій у пацієнтів з РА та посилання на нього.</p> <p><b>ГПА/МПА</b></p> <p>Звіт про клінічне дослідження RAVE та резюме клінічної безпеки за даними дослідження RAVE.</p> <p>Дослідження (WA27893 (RaVer), проміжний звіт про клінічне дослідження</p> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дослідження ML22514 (MAINRITSAN), звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1081144 (дата закриття бази даних 3 березня 2017 року)</li> </ul> <p>Оцінка профілю безпеки підтримуючої терапії препаратом Мабтера® гранулематозу з поліангіітом (Вегенера) (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) під час післяреєстраційного застосування.</p> <p><b>Пухирчатка звичайна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки ML22196.</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, (дата закриття бази даних: 15 березня 2017 року), додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях.</li> </ul> <p><b>НХЛ/ХЛЛ</b></p> <p>Дані основних досліджень (збір даних: липень 2012 року), до яких входять дослідження M39021, M39022, M39045, E4494. E1496, PRIMA (MO18264), CLL8/ML17102, та VO17072/REACH</p> <p>Звіти про клінічні дослідження ML17102/CLL 8 та VO17072/REACH і PRIMA (MO18264).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1093782 щодо аналізу даних з безпеки, отриманих при застосуванні препарату Мабтера/Ритуксан у дітей з НХЛ, ХЛЛ та іншими онкологічними захворюваннями (дата закриття бази даних: 31 грудня 2018 року)</li> </ul> <p>Звіт про клінічне дослідження 1088458, дослідження Inter B НХЛ Ritux2010 (11 березня 2019 року).</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p><b>РА та ГПА/МПА</b></p> <p>У пацієнтів з прогресуючим РА підвищений ризик інфекцій у порівнянні з загальною популяцією в основному у зв'язку з порушеною імунологічною функцією або іншими факторами, такими як зниження рухливості чи лікуванням основного захворювання (стероїди, імуномодулюючі засоби (Dixon та співавтори, 2006). В ретроспективному когортному дослідженні було виявлено, що частота інфекцій у пацієнтів з РА була вищою ніж у пацієнтів без РА у кожній з 11 категорій інфекцій, які досліджувалися; наступні локалізації асоціювалися з найбільшим відносним ризиком - суглоби, кістки, шкіра та м'які тканини (Dixon та співавтори, 2006).</p> <p>Фактори ризику інфекцій у пацієнтів із ГПА/МПА включає супутнє застосування високих доз кортикостероїдів та/чи інших імуномодулюючих засобів.</p> <p>Фактори ризику не виявлені для пацієнтів із ПЗ.</p> <p><b>НХЛ/ХЛЛ</b></p>   |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | Жодні фактори ризику чи групи ризику не були ідентифіковані спеціально для ритуксимабу і ризик інфекцій тісно пов'язаний з супутньою хіміотерапією та основним захворюванням пацієнта.  |
| Заходи з мінімізації ризику       | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Розділ 4.4 КХЛЗ «Особливості застосування»<br/>Розділ 4.8 КХЛЗ «Побічні реакції»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>Відсутні.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/><i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>Пам'ятка для пацієнта (неонкологічні показання)<br/>Навчальні матеріали для медичних спеціалістів та навчальні матеріали для пацієнтів (неонкологічні показання)</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Відсутні.   |

| <b>Важливі ідентифіковані ризики - Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ) (Всі показання)</b> |  |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом   | <p>КХЛЗ Мабтера®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Звіт з безпеки лікарського засобу 1096921 1074893 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) - кумулятивний оновлений звіт для ритуксимабу від січня 2019 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2019 року).</li> <li>Звіт з безпеки лікарського засобу 1081270 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – аналіз повідомлених випадків у пацієнтів, які отримували ритуксимаб, та потенційні фактори ризику, від 4 вересня 2017 року (дата закриття бази даних 28 червня 2017 року)</li> <li>Звіт з безпеки лікарського засобу 1074893 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – кумулятивний оновлений звіт для ритуксимабу від 12 січня 2017 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2016 року)</li> </ul> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1066994 про прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію (ПМЛ) – кумулятивний оновлений звіт про ритуксимаб від 12 січня 2016 року (дата закриття бази даних 17 листопада 2015 року; поданий з RBRE 1066862 20 січня 2016 року), та посилання на нього.</li> <li>• Попередні звіти з безпеки лікарського засобу про ПМЛ (та посилання на нього): 1024621 (від 10 січня 2007 року), скорочений – 1030699 (від 21 серпня 2008 року), 1038755 (від 26 квітня 2010 року), та 1044761 (від 11 липня 2011 року).</li> <li>• Шість інших кумулятивних оновлень: 1042104, 1047784, 1050172, 1053546, 1058316, та 1062808 (дата закриття бази даних 18 листопада 2010 року, 17 листопада 2011 року, 17 травня 2012 року, 17 листопада 2012 року, 17 листопада 2013 року та 17 листопада 2014, відповідно).</li> </ul> <p><u>Дослідження WA27893 (RaVeR), проміжний звіт про клінічне дослідження</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22514.</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1081144 Оцінка профілю безпеки підтримуючої терапії препаратом Мабтера® гранулематозу з поліангіітом (Вегенера) (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) під час післяреєстраційного застосування.</li> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22196.</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях.</li> </ul> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p><b>РА</b><br/>Про ПМЛ повідомлялося у пацієнтів із аутоімунними захворюваннями (у тому числі із СЧВ [системним червоним вовчаком] та РА), які отримували імуносупресивні препарати.</p> <p><b>ГПА/МПА</b><br/>Циклофосфамід є фактором ризику розвитку ПМЛ у пацієнтів з ГПА/МПА.</p> <p><b>Пухирчатка звичайна</b><br/>Інформація відсутня.</p> <p><b>НХЛ/ХЛЛ</b><br/>ПМЛ майже виключно виникає пацієнтів з імунодефіцитом. ПМЛ може розвинути у пацієнтів з дефіцитом гуморальної та/чи клітинною імунною відповіддю, зокрема з лімфопроліферативними захворюваннями, мієлопроліферативними захворюваннями,</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>карциноматозними захворюваннями та набутим імунodefіцитом в результаті захворювань та імуносупресивною терапією. Застосування флударабіну асоціювалося з підвищеним ризиком, можливо у зв'язку з індукцією глибокої CD4+ лімфопенії.</p>  |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p>       | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Розділ 4.4 КХЛЗ «Особливості застосування»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>Пацієнтів необхідно регулярно оглядати щодо будь-яких нових чи посилення існуючих неврологічних симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. При підозрі на ПМЛ слід призупинити лікування до виключення діагнозу ПМЛ. Слід розглянути можливість проведення додаткового обстеження, включаючи МРТ-сканування (бажано з використанням контрасту), аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу Джона Канінгема (JC) та повторне неврологічне обстеження.<br/>При розвитку ПМЛ лікування препаратом Мабтера® необхідно остаточно припинити.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/><i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>Пам'ятка для пацієнта (неонкологічні показання)<br/>Навчальні матеріали для медичних спеціалістів та навчальні матеріали для пацієнтів (неонкологічні показання)</p> |
| <p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p> | <p>Відсутні</p>  |

| Важливі ідентифіковані ризики - реактивація вірусу гепатиту В (Всі показання) |  |
|---|--|
| <p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p>               | <p>КХЛЗ Мабтера®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Звіт з безпеки лікарського засобу: 1027731 щодо опортуністичних інфекцій та реактивації інфекцій (від 29 жовтня 2007 року), 1032501 щодо реактивації гепатиту В при гематологічних захворювань/онкологічних захворювань та аутоімунних захворювань/РА (від 18 листопада 2009 року) та посилання на нього.</li> </ul> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <p><b>РА та ГПА/МПА</b></p> <p>Звіти з безпеки лікарського засобу: 1040002 (додаток до звіту з безпеки лікарського засобу) щодо реактивації гепатиту В у пацієнтів з РА (від 20 липня 2010 року), 1044079 щодо гепатиту В та С у пацієнтів з РА (від 21 червня 2011 року), 1053039 (додаток до звіту з безпеки лікарського засобу) щодо реактивації гепатиту В при аутоімунних захворюваннях та інших показаннях (від 15 квітня 2013 року) та посилання на нього.</p> <p>Звіт про клінічне дослідження RAVE та резюме з клінічної безпеки дослідження RAVE.</p> <p>Дослідження WA27893 (RaVeR), проміжний звіт про клінічне дослідження</p> <p>Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22514</p> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу 1081144 (дата закриття бази даних, 3 березня 2017 року), Оцінка профілю безпеки підтримуючої терапії препаратом Мабтера® гранулематозу з поліангіїтом (Вегенера) (ГПА) та мікроскопічного поліангіїту (МПА) під час післяреєстраційного застосування.</p> <p><b>Пухирчатка звичайна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22196</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, (дата закриття бази даних: 15 березня 2017 року), додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях.</li> </ul> <p><b>НХЛ/ХЛЛ</b></p> <p>Звіти з безпеки лікарського засобу: 1016003 щодо реактивації гепатиту В у пацієнтів з НХЛ (від 28 липня 2004 року), 1053039 щодо реактивації гепатиту В у пацієнтів при онкологічних показаннях (від 15 квітня 2013 року), та посилання на нього.</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>Пацієнти, які отримували імуносупресивну терапію протягом визначених періодів, з приводу гематологічних, онкологічних та ревматологічних захворювань, а також як довгострокову профілактику після трансплантації кісткового мозку чи солідних органів (Calabrese та співавтори, 2007).</p> <p><b>Лише НХЛ/ХЛЛ</b></p> <p>Реактивація вірусу гепатиту В є детально задокументованим ускладненням цитотоксичної хіміотерапії у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Було показано, що результати печінкових функціональних тестів до лікування та ДНК ВГВ не корелюють з ризиком подальшої реактивації ВГВ. Однак було повідомлено, що факторами ризику реактивації є чоловіча стать, молодший вік, серопозитивність на HBeAg, та діагноз лімфоми. Виникнення тяжкої</p>   |

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | <p>реактивації також є більш вірогідним, коли хіміотерапія чинить значну імуносупресивну дію, а також при високому вірусному навантаженні та у разі наявності прекорового мутантного варіанту ВГВ.</p>   |
| Заходи з мінімізації ризику       | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Розділ 4.4 КХЛЗ «Особливості застосування»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Скринінговий аналіз на вірус гепатиту В (ВГВ) слід робити у всіх пацієнтів до початку лікування препаратом Мабтера®. Аналіз має включати як мінімум дослідження на HBsAg і HBeAb, а також може бути доповнений іншими відповідними маркерами згідно з місцевими рекомендаціями. Препарат Мабтера® не слід застосовувати пацієнтам з активним гепатитом В. Пацієнтам з позитивними результатами серологічних досліджень на вірус гепатиту В (HBsAg або HBeAb) перед початком лікування слід проконсультуватися із спеціалістами щодо захворювань печінки. За такими пацієнтами слід спостерігати та лікувати згідно з місцевими медичними стандартами з метою профілактики реактивації вірусу гепатиту В.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/><i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>Відсутні.</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b><br/>Відсутні.</p>   |

| <b>Важливі ідентифіковані ризики – Гіпогаммаглобулінемія (неонкологічні показання)</b> |  |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• КХЛЗ Мабтера®</li> <li>• Публікації, на які наведені посилання у цьому розділі.</li> </ul> <p><b>РА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу: 1042856 щодо гіпогаммаглобулінемії, від 24 серпня 2011 року.</li> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1040916 про тривалу гіпогаммаглобулінемію, від вересня 2010 року</li> </ul> |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Довгострокова безпека ритуксимабу: об'єднаний аналіз глобальної програми клінічних досліджень RA протягом 11 років (дата закриття бази даних: вересень 2012 року), до якої увійшли дослідження DANCER (WA17043/U2644g), IMAGE (WA17047/U3373g), MIRROR (WA17044, U2974g), REFLEX (WA17042/IDEC 102-20), SERENE (WA17045/U2973g), SIERRA (U3374g), SUNRISE (U3384g), WA16291, WA16855 (U2653g), WA17531 (IDEC 102-21).</li> </ul> <p><b>ГПА/МПА</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт з безпеки лікарського засобу 1048595 щодо гіпогаммаглобулінемії при ГПА/МПА, від 9 лютого 2012 року; та посилання на нього.</li> <li>• Оновлення до звіту з безпеки лікарського засобу 78506, рекомендації EULAR щодо необхідності визначення рівня імуноглобуліну в сироватці крові перед кожним курсом лікування ритуксимабом при ГПА/МПА, від 11 серпня 2017 року.</li> <li>• Звіт про клінічне дослідження RAVE та резюме з клінічної безпеки дослідження RAVE.</li> <li>• Дослідження WA27893 (RaVeR), проміжний звіт про клінічне дослідження</li> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22514 (MAINRITSAN).</li> </ul> <p><b>Пухирчатка звичайна</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Звіт про клінічне дослідження та резюме клінічної безпеки для дослідження ML22196</li> </ul> <p>Звіт з безпеки лікарського засобу 1080390, (дата закриття бази даних: 15 березня 2017 року), додатковий звіт з безпеки для ритуксимабу при пухирчатці та інших аутоімунних показаннях.</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>Неможливо ідентифікувати чіткі базові демографічні характеристики чи характеристики захворювання, які б потенційно прогнозували виникнення низьких концентрацій імуноглобуліну протягом щонайменше 4 місяців.</p>  |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p>    | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Розділ 4.4 КХЛЗ «Особливості застосування»<br/>Розділ 4.8 КХЛЗ «Побічні реакції»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>Перед початком лікування препаратом Мабтера® рекомендується визначати рівень імуноглобуліну.</p>  |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/> <i>Рецептурний статус препарату:</i><br/> Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/> Відсутні.</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | Відсутні.   |

| Важливі потенційні ризики – Застосування препарату для підшкірного введення за незареєстрованими показаннями (препарати для підшкірного введення для лікування НХЛ та ХЛЛ) |  |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом   | <p>Форми випуску для підшкірного введення вивчалися лише у пацієнтів з НХЛ та ХЛЛ, як зазначено в КХЛЗ для країн ЄС.</p> <p>Потенційний ризик монітується через рутинні активності з фармаконагляду для опису застосування форм випуску для підшкірного введення за незареєстрованими показаннями, у тому числі побічні реакції, характерні для застосування цієї лікарської форми при незареєстрованих показаннях.</p> <p>До цих пір повідомлено лише про декілька випадків про застосування лікарської форми для підшкірного введення по незареєстрованому показанню, при цьому нові проблеми безпеки не були ідентифіковані.</p>  |
| Фактори ризику та групи ризику   | <p>Ризики, які можуть асоціюватися із застосування лікарської форми для підшкірного введення при незареєстрованих показаннях також залежать від того, чи застосовується форма випуску для підшкірного введення для лікування захворювання, для якого зареєстрована форма випуску ритуксимабу для внутрішньовенного введення (наприклад, аутоімунних захворювань), або захворювання, для якого форма випуску ритуксимабу для внутрішньовенного введення не зареєстрована. Окрім того, повністю попередити застосування при незареєстрованих показаннях неможливо, навіть за умови належного рівня знань про зареєстровані показання серед медичних спеціалістів та пацієнтів.</p> |
| Заходи з мінімізації ризику  | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/> Розділ 4.1 КХЛЗ «Показання»</p> <p>Наявні окремі КХЛЗ для країн ЄС для внутрішньовенної (100 мг та 500 мг) та підшкірної форм введення (1400 мг для НХЛ та 1600 мг для ХЛЛ).</p>  |

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
|                                   | <p>Розділ 4.4 КХЛЗ для країн ЄС (для підшкірної форми введення) «Особливості застосування»<br/>         Розділ 4.2 КХЛЗ для країн ЄС (для внутрішньовенної та підшкірної форм введення) «Спосіб застосування та дози»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>         Відсутні.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/> <i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>         Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>         Навчальні матеріали для медичних спеціалістів.</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b><br/>         Відсутні.</p>  |

| <b>Важливі потенційні ризики – Помилки, пов’язані з шляхом введення препарату (препарати для підшкірного введення для лікування НХЛ та ХЛЛ)</b> |   |
|---|---|
| Докази зв’язку даного ризику із даним лікарським засобом  | <p><b>Доклінічні дані</b><br/>           Токсикологічні дослідження у тварин показали, що дози гHuPH20 для внутрішньовенного введення більше 5 мг/кг переносяться без гострих шкідливих впливів. З огляду на ці дані, отримані після внутрішньовенного введення HuPH20 у лікарській формі для підшкірного введення гостра токсичність не очікується у людей.</p> <p><b>Клінічні дані:</b><br/>           Під час клінічної програми розробки ритуксимабу для підшкірного введення трьом пацієнтам, рандомізованих в групу введення ритуксимабу для внутрішньовенного введення, ритуксимаб у вигляді розчину для підшкірного введення ненавмисно був введений внутрішньовенно. У цих пацієнтів небажані явища не спостерігалися. Очевидно, ці три пацієнти добре перенесли таке передозування у зв’язку з внутрішньовенним введенням, у результаті випадкової заміни флаконів для внутрішньовенного введення флаконами для підшкірного введення без виникнення будь-яких небажаних явищ. Не було інших відомих випадків вимірюваних концентрацій гHuPH20 в</p> |

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
|                                       | <p>плазмі крові після підшкірної ін'єкції людям або шляхом безпосереднього внутрішньовенного введення rHuPH20.</p> <p>Двом пацієнтам, рандомізованим в групу підшкірного введення, ненавмисно був введений підшкірно ритуксимаб для внутрішньовенного введення. У цих пацієнтів у зв'язку з цією помилкою побічні явища не спостерігалися і ці пацієнти залишилися в цьому дослідженні.<sup>14</sup></p> <p><b>Дані з безпеки:</b><br/>Частота повідомлень про помилки, пов'язані із шляхом введення, є низькою. Згідно з 2017 PBRER (1081698), про серйозні побічні реакції не повідомлялося у результаті помилки, пов'язаної із шляхом введення ритуксимабу для внутрішньовенного/підшкірного введення.</p>   |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>Помилки, пов'язані з шляхом введення препарату, можуть бути у результаті випадкової підміни лікарських форм для підшкірного та внутрішньовенного введення (наприклад, помилка в лікарняній аптеці), або неправильної техніки ін'єкції при застосуванні лікарської форми для підшкірного введення (наприклад, вставлення голки безпосередньо в вену або м'яз).</p>  |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p>    | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Інформація про форми випуску для внутрішньовенного та підшкірного введення описані в різних КХЛЗ для країн ЄС з метою посилення різниці між лікарськими формами для внутрішньовенного та підшкірного введення.<br/>Розділ 1 КХЛЗ для країн ЄС (для внутрішньовенної та підшкірної форм введення): Назва лікарського засобу<br/>Розділ 4.2 КХЛЗ для країн ЄС (для внутрішньовенної та підшкірної форм введення) «Спосіб застосування та дози»</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>Відсутні.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b><br/>Пакування: чітка диференціація пакування препаратів</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Диференціація кольорів (чіткі кольорові смуги)</li> <li>• Унікальний колір ковпачків для флаконів відповідно до кольорових смуг</li> <li>• Чітке маркування, як на первинному, так і вторинному пакуванні, наприклад, слова та словосполучення «підшкірно», «розчин для підшкірної ін'єкції» та «Тільки для підшкірного введення» повинні бути виділені червоним шрифтом.</li> </ul> |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p>До індивідуального флакону для підшкірного введення препарату доданий відривний стікер з інформацією про дозування, шлях введення та показання. Інформація про форми випуску для підшкірного та внутрішньовенного введення представлена в різних КХЛЗ, та включає специфічні застереження щодо некоректного шляху введення.</p> <p><i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>Навчальні матеріали для медичних спеціалістів.</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b><br/>Відсутні.</p>  |

14 Слід відмітити, що форми випуску для підшкірного та внутрішньовенного введення у флаконах, які застосовувалися в клінічних дослідженнях, відрізняються від наявних для комерційного застосування. Наявні на ринку флакони містять ряд заходів з безпеки для уникнення потенційного ризику помилок, пов'язаних із шляхом введення препарату.

| Відсутня інформація – Довготривале застосування у пацієнтів з ГПА/МПА (лише ГПА/МПА) |  |
|--|--|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом                             | <p>Існує обмежена інформація щодо безпеки довгострокового застосування ритуксимабу в лікуванні ГПА/МПА. Власник реєстраційного посвідчення вивчав різні варіанти з метою отримання довгострокових даних у пацієнтів з ГПА та МПА, які отримували лікування ритуксимабом. У червні 2012 було розпочато дослідження WA27893 (RaVeR, реєстр США), і заключний звіт став доступним у грудні 2017 року.</p> <p>Загалом не було неочікуваних даних з безпеки в цьому заключному аналізі довгострокової безпеки ритуксимабу для лікування пацієнтів з ГПА або МПА, які були включені в це обсерваційне дослідження. Профіль безпеки після довгострокового застосування (до 4,32 років і до 11 курсів ритуксимабу) співпадав з загальним профілем безпеки ритуксимабу при аутоімунних захворюваннях і профілем безпеки у пацієнтів з ГПА/МПА, які отримували лікування ритуксимабом протягом коротшого періоду часу.</p> |
| Заходи з мінімізації ризику  | <p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b><br/>Відсутні.</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b><br/>Відсутні.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p>   |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
|                                   | <p><i>Рецептурний статус препарату:</i><br/>Даний лікарський засіб відпускається лише за рецептом.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</b><br/>Відсутні.</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b><br/>Реєстр RIVAS (BE29950)</p>  |

## **II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ**

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

Відсутні.

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

RIVAS

Мета дослідження: Це дослідження є неінтервенційним дослідженням з безпеки із збором вторинних даних у пацієнтів з ГПА/МПА, які отримували ритуксимаб або інші наявні методи лікування як частину стандартної клінічної допомоги. Дані будуть щорічно вилучатися з бази даних UKIVAS Кембриджського дослідницького центру.