

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

### **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ПРЕПАРАТУ БРІНЕЙРА (церліпоназа альфа)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Брінейра. В ПУРі наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні препарату Брінейра, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та невідому інформацію при застосуванні препарату Брінейра (відсутня інформація).

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

Це резюме ПУРу для препарату Брінейра 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 з безпеки або зміни до поточних проблем будуть включені в оновлення ПУРу для препарату Брінейра.

#### **I. Лікарський засіб та для чого він застосовується**

Препарат Брінейра показаний для лікування нейронального цероїдного ліпофусцинозу 2 типу (CLN2) (повний текст щодо показань див. у КХЛЗ). Препарат містить церліпоназу альфа як діючу речовину і вводиться інтрацеребровентрикулярним шляхом.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування препарату Брінейра див. у EPAR для препарату Брінейра, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), на сторінці цього лікарського засобу:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura>

#### **II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу та заходи з мінімізації або подальшого опису ризиків**

Нижче зазначені важливі ризики препарату Брінейра, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків препарату Брінейра.

Заходами з 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 препарату в упаковці вибрана таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Рецептурний статус препарату – спосіб, яким препарат видається пацієнту (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики.

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

У випадку препарату Брінейра, ці заходи доповнені *додатковими заходами з мінімізації ризиків*, зазначеними нижче для відповідних ризиків.

Додатково до цих заходів, відбувається постійний збір інформації щодо побічних реакцій і проводиться їх регулярний аналіз, включаючи оцінку періодично оновлюваного звіту з безпеки (PSUR). Таким чином за необхідності можуть бути вжиті негайні заходи. Ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Брінейра ще відсутня, ця інформація зазначена нижче під заголовком «відсутня інформація».

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

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

<b>Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	Реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції) Проблеми з пристроєм (інфекція / блокування / зміщення / деградація пристрою) Побічні реакції, пов'язані з судомами Менінгіт
Важливі потенційні ризики	Імуногенність Розлади з боку серця/брадикардія Гідроцефалія
Відсутня інформація	Довгострокова безпека та переносимість Застосування у період вагітності або годування груддю Застосування у пацієнтів віком до 2 років Застосування у пацієнтів старше 8 років Застосування у пацієнтів із прогресуючою формою захворювання CLN2

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Реакції гіперчутливості не є непередбаченими при будь-якому впливі лікарського засобу на основі білка. У клінічних дослідженнях повідомлялося про реакції гіперчутливості у пацієнтів, які отримували церліпоназу альфа (190-201/202, 190-203 та 190-502; 26 квітня 2019 р.). Більшість випадків спостерігалися під час інфузії або протягом 24 годин після завершення інфузії, що свідчить про те, що ці реакції, ймовірно, пов'язані з лікуванням церліпоназою альфа.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані

Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.2, розділ 4.4, розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2, розділ 4</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Керівництво щодо способу застосування та дозування для медичних працівників</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: проблеми з пристроєм (інфекція / блокування / зміщення / деградація пристрою)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Церліпоназу альфа слід вводити інтравентрикулярно через імплантований інтрацеребровентрикулярний резервуар. Як і з будь-яким іншим нейрохірургічним пристроєм, відомо, що з інтрацеребровентрикулярним пристроєм виникають такі проблеми, як інфекція, блокування, зміщення тощо. У клінічних дослідженнях (190-201/202, 190-203 і 190-502; 26 квітня 2018 р.) у пацієнтів, які отримували церліпоназу альфа, спостерігалися проблеми з пристроєм, включаючи інфекції.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.2, розділ 4.3, розділ 4.4, розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2, розділ 4</p>

	<p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Керівництво щодо способу застосування та дозування для медичних працівників</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: побічні реакції, пов'язані з судомами</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Судоми є поширеним проявом захворювання CLN2 і, як очікується, виникнуть у цій популяції. У клінічних дослідженнях (190-201/202 та 190-203; 13 квітня 2017 р.) у 96% пацієнтів, які отримували церліпоназу альфа, повідомлялося про судоми. Більшість (&gt;90%) цих подій були легкими або помірними, а 6% вважалися пов'язаними з церліпоназою альфа.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 4</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: менінгіт</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Церліпоназу альфа слід вводити інтравентрикулярно через імплантований інтрацеребровентрикулярний резервуар. Як і з будь-яким нейрохірургічним пристроєм, існує ймовірність запалення мозкових оболонок через інфекційні збудники. Інфекції, пов'язані з пристроєм інтрацеребровентрикулярного доступу, включаючи субклінічні інфекції та менінгіт, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Брінейра. Менінгіт може проявлятися такими симптомами: лихоманка, головний біль, ригідність шиї, чутливість до світла, нудота, блювання та зміна психічного стану. Зразки спинномозкової рідини слід регулярно надсилати на тестування для виявлення субклінічних інфекцій, пов'язаних із використанням пристрою. У клінічних дослідженнях застосовували антибіотики, проводили заміну пристрою інтрацеребровентрикулярного доступу та продовжували лікування препаратом Брінейра.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u>  КХЛЗ: розділ 4.2, розділ 4.3, розділ 4.4, розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2, розділ 4</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u>  Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u>  Керівництво щодо способу застосування та дозування для медичних працівників</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ II.C цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.

<b>Важливий потенційний ризик: імуногенність</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Реакції гіперчутливості не є непередбаченими при будь-якому впливі лікарського засобу на основі білка. Зокрема, існує потенціал утворення антитіл проти препарату (ADA) і, отже, побічні реакції гіперчутливості. ADA були виявлені в сироватці пацієнтів у клінічному дослідженні 190-201/202. Однак зв'язку між сироватковими титрами та частотою побічних реакцій гіперчутливості не виявлено. Таким чином, імуногенність вважається потенційним ризиком для церліпонази альфа.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Побічні реакції»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>

<b>Важливий потенційний ризик: розлади з боку серця/брадикардія</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Під час клінічних досліджень (190-201/202, 190-203 та 190-502; 26 квітня 2018 р.) при застосуванні церліпонази альфа спостерігалися порушення з боку серця. Це включало такі серцеві явища, як брадикардія, та порушення з боку судин, такі як артеріальна гіпотензія. У клінічних дослідженнях церліпонази альфа не спостерігалось кореляції між серцевими явищами чи брадикардією та мірами безпеки чи ефективності. Таким чином, ці явища розглядалися як потенційний ризик для церліпонази альфа.
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.4, розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 4</p>

	<p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важливий потенційний ризик: гідроцефалія</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Церліпоназу альфа слід вводити внутрішньошлуночково через імплантований інтрацеребровентрикулярний резервуар. Як і з будь-яким іншим нейрохірургічним пристроєм, існує ймовірність розвитку гідроцефалії (комунікативної або некомунікативної) через інтрацеребровентрикулярний пристрій. У клінічних дослідженнях (190-201/202, 190-203 і 190-502; 26 квітня 2018 р.) або в постмаркетинговий період не повідомлялося про випадки гідроцефалії.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Не ідентифіковані
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.4; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Особливості застосування»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важлива відсутня інформація: довгострокова безпека та переносимість</b>		
Заходи з мінімізації ризику		<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Побічні реакції»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	3	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важлива відсутня інформація: застосування у період вагітності або годування груддю</b>		
Заходи з мінімізації ризику		<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.6; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	3	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>



--	--

<b>Важлива відсутня інформація: застосування у пацієнтів віком до 2 років</b>		
Заходи з мінімізації ризику		<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.2, розділ 4.8; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	з	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ П.С цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

<b>Важлива відсутня інформація: застосування у пацієнтів старше 8 років</b>		
Заходи з мінімізації ризику		<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.2; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Спосіб застосування та дози»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи фармаконагляду	з	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа</p>

	Див. розділ II.C цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.
--	--

<b>Важлива відсутня інформація: застосування у пацієнтів із прогресуючою формою захворювання CLN2</b>	
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> КХЛЗ: розділ 4.2; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Спосіб застосування та дози»; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (PIL): розділ 2</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, окрім вказаних в інструкції для медичного застосування:</u> Лікарський засіб відпускається за рецептом лікаря. Препарат Брінейра повинен вводити тільки спеціально підготовлений медичний працівник, який володіє методикою інтрацеребровентрикулярного введення, в умовах лікувального закладу.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><u>Додаткові заходи з фармаконагляду:</u> Дослідження 190-504: Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа Див. розділ II.C цього резюме з оглядом плану розвитку після реєстрації.</p>

## II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

### II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Наступне дослідження є умовою реєстраційного посвідчення:

**Коротка назва дослідження:** 190-504 (EC): Спостережне дослідження застосування церліпонази альфа (дослідження PASS)

Мета дослідження. Основною метою цього неінтервенційного післяреєстраційного дослідження безпеки (PASS) є оцінка довгострокової безпеки церліпонази альфа у пацієнтів із нейрональним цероїдним ліпофусцинозом типу 2 (захворювання CLN2).

Вторинними цілями цього дослідження є наступне:

- Для подальшої оцінки виникнення серйозних реакцій гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції), серйозних серцево-судинних побічних подій і серйозних ускладнень, пов'язаних з пристроєм

- Оцінити вплив серйозних побічних явищ III ступеня на показники пацієнта за шкалою клінічного оцінювання CLN2 (моторна та мовна області)

### **П.С.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку**

У плані післяреєстраційного розвитку немає інших досліджень.