

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ КОЖНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Резюме плану управління ризиками для препарату Куван (сапроптерину дигідрохлорид)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Куван. ПУР детально описує важливі ризики препарату Куван, як ці ризики можна мінімізувати та як буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності (відсутня інформація) для препарату Куван.

Коротка характеристика препарату (SmPC), листок-вкладиш та Інструкція для медичного застосування лікарського засобу¹ Куван надають важливу інформацію медичним працівникам та пацієнтам про те, як слід застосовувати препарат Куван.

Це резюме ПУР для препарату Куван слід читати в контексті всієї цієї інформації, включаючи оціночний звіт та його короткий опис простою мовою, що є частиною Європейського публічного оціночного звіту (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних проблем будуть включені до оновлень ПУР для препарату Куван.

I. Лікарський засіб та для чого його використовують

Препарат Куван показаний для лікування гіперфенілаланінемії у дорослих та дітей усіх вікових категорій, які страждають на фенілкетонурію та виявилися чутливими до такого лікування. Препарат Куван також показаний для лікування гіперфенілаланінемії у дорослих та дітей усіх вікових категорій з дефіцитом тетрагідробіоптерину (BH4), які виявилися чутливими до такого лікування. Препарат містить діючу речовину сапроптерину дигідрохлорид, і його застосовують перорально, у вигляді розчинних таблеток (100 мг) або у вигляді порошку (100 або 500 мг), розчиняючи у воді та випиваючи.

Подальшу інформацію про оцінку переваг застосування препарату Куван можна знайти в EPAR на Куван, включаючи його короткий опис простою мовою, доступний на веб-сайті ЕМА, на веб-сторінці:

<https://www.ema.europa.eu/uk/medicines/human/EPAR/kuvan>

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом та діяльність для мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики для препарату Куван разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованими дослідженнями, щоб дізнатися більше про ризики для препарату Куван.

Заходи щодо мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути такими:

- Конкретна інформація, така як попередження, застереження та вказівки щодо правильного застосування, в листку-вкладиші, SmPC та Інструкції для медичного застосування лікарського засобу,¹ адресована пацієнтам та медичним працівникам.
- Важливі вказівки на упаковці лікарського засобу.

¹ В Україні інформація для пацієнта представлена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Куван.

- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу у пачці вибирається таким чином, щоб забезпечити правильне використання цього лікарського засобу.
 - Відпуск лікарських засобів – умови відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.
- Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції збирається постійно та регулярно аналізується, включаючи оцінку періодично оновлюваного звіту з безпеки (PSUR), щоб у разі необхідності вжити негайних заходів. Ці заходи є *рутинною діяльністю з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування препарату Куван, ще недоступна, її вказують у розділі «відсутня інформація» нижче.

II.A. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики препарату Куван – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких є достатні докази зв'язку із застосуванням препарату Куван. Потенційні ризики – це проблеми, щодо яких можливий зв'язок із застосуванням цього препарату на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація відноситься до інформації про безпеку лікарського засобу, яка наразі відсутня і її необхідно зібрати (наприклад, щодо тривалого застосування препарату).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Гіперчутливість Гіпофенілаланіємія Взаємодія з вазодилататорами за рахунок впливу на метаболізм оксиду азоту (NO), інгібіторами дигідрофолат-редуктази або леводопою
Важливі потенційні ризики	Зміна поведінки Розвиток або загострення судом Виразка шлунку Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Нефротоксичність Нефролітіаз Новий тривожний розлад Погіршення психічного розладу
Відсутня інформація	Розмір бази даних безпеки Тривале застосування Обмежені дані про дефіцит ВН4 Досвід роботи підгрупи: <ul style="list-style-type: none"> • Застосування пацієнтам літнього віку • Застосування в період годування груддю • Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю • Застосування пацієнтам з нирковою недостатністю • Застосування пацієнтам з помірною та тяжкою нейрокогнітивною інвалідністю

II.B. Короткий опис важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик №1: гіперчутливість	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані, література.</u> Гіперчутливість до препарату виникає внаслідок взаємодії між фармакологічною речовиною та імунною системою людини. Реакції гіперчутливості не є непередбачуваними при замісній терапії синтетичними ферментами.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з наявною гіперчутливістю до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату Куван.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> SmPC Розділ 4.3; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Протипоказання»; Листок-вкладиш Розділ 4. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМЕР; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий ідентифікований ризик №2: гіпофенілаланіємія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані, література.</u> На основі своєї фармакологічної дії сапроптерин дигідрохлорид має потенціал для зниження рівня фенілаланіну в крові нижче бажаної терапевтичної мети. У клінічних дослідженнях EMR700773-003 та РКU-006 спостерігався нижчий рівень фенілаланіну (<120 мкмоль/л).
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з гіперфенілаланіємією. Можливий розвиток гіпофенілаланіємії під час лікування препаратом Куван є ідентифікованим ризиком і може свідчити про необхідність збільшення споживання фенілаланіну з їжею або відповідного зменшення дози препарату Куван.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи SmPC 4.2, 4.4; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»; Листок-вкладиш Розділ 2.

	<u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий ідентифікований ризик №3: взаємодія з вазодилаторами за рахунок впливу на метаболізм оксиду азоту (NO), інгібіторами дигідрофолат-редуктази або леводопою	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані літератури, клінічних досліджень, неклінічних досліджень.</u> Сапроптерин дигідрохлорид поділяє свій фармакологічний вплив на периферичні кровоносні судини з класичними донорами оксиду азоту (NO). Як наслідок, не можна виключити гіпотензивні ефекти у людини, а потенціювання дії вазодилаторів може призвести до артеріальної гіпотензії. Таким чином, взаємодія з вазодилаторами за рахунок впливу на метаболізм оксиду азоту (NO) вважається ідентифікованим ризиком. Одночасний прийом інгібіторів дигідрофолат-редуктази може пригнічувати регенерацію ВН4, тим самим зменшуючи ВН4 та збільшуючи рівень фенілаланіну. Однчасне застосування леводопи може спричинити підвищення рівня нейромедіаторів. Один пацієнт з дефіцитом ВН4 у дослідженні D272 (реєстрація дигідрохлориду сапроптерину в Японії) мав можливу взаємодію між препаратом Куван та леводопою.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з гіперфенілаланінемією, які застосовують препарат Куван, також приймають лікарські засоби, які можуть викликати розширення судин, у тому числі місцево, впливаючи на метаболізм або дію оксиду азоту (NO), включаючи класичні донори оксиду азоту (NO) (наприклад, тринітрогліцерин, ізосорбід динітрат, натрію нітропрусид, молсидомін), інгібітори фосфодіестерази типу 5 (PDE-5) та міноксидил. Рекомендується обережність під час одночасного застосування препарату Куван з усіма такими лікарськими засобами. Пацієнти з гіперфенілаланінемією, які застосовують препарат Куван, також приймають лікарські засоби, які є інгібіторами дигідрофолат-редуктази. Пацієнти з гіперфенілаланінемією, які застосовують препарат Куван, також отримують лікування леводопою.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u>

	Розділи SmPC 4.4, 4.5; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»; Листок-вкладиш Розділ 2. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №1: зміна поведінки	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані, література.</u> Нейрокогнітивні порушення є добре відомим ускладненням фенілкетонурії (ФКУ), і тому важко з'ясувати, чи є поведінкові проблеми результатом ФКУ або лікування препаратом Куван. У клінічному дослідженні PKU-001 були повідомлення про порушення уваги, дратівливість та зміну настрою.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з недостатнім контролем рівнів фенілаланіну в крові будуть мати найбільший ризик. Недотримання дієтичних обмежень збільшить ризик цих розладів, які є відомими ускладненнями при погано контрольованій ФКУ.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №2: розвиток або загострення судом	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані, література.</u> Частота виникнення судом у пацієнтів з ФКУ, які не отримують лікування, висока (Pietz 1998; Yanling 1999; Zhongshu 2001; Pulariani 2005). Виникнення судом/кількість пацієнтів: 1/844 у пацієнтів з ФКУ, про що повідомлялося у дослідженні PKU-015, оцінювалося як не пов'язане із застосуванням препарату Куван; 1/28 (загострення) у пацієнтів з дефіцитом ВН4.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з основним неврологічним захворюванням, які отримують леводопу. У 10-

	річний постмаркетинговій програмі спостереження за безпекою стосовно пацієнтів з дефіцитом ВН4, три пацієнти з основними неврологічними розладами мали судоми, загострення судом, надмірну стимуляцію або дратівливість під час одночасного застосування леводопи та препарату Куван.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> SmPC Розділи 4.4, 4.5; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPEP; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №3: виразка шлунку

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Постмаркетингові дані, література.</u> Було припущено можливий зв'язок між виразковою хворобою та самою ФКУ або дієтичним лікуванням при ній. Оскільки діарея, блювання та біль у животі є частими зареєстрованими побічними ефектами препарату Куван, очікується, що препарат Куван може спричинити шлунково-кишкові симптоми, які частково можуть бути пов'язані з кислим рН розчину препарату Куван. Чи може цей кислотний вплив полегшити розвиток або навіть призвести до розвитку пептичної виразки, чи можуть подальші характеристики препарату Куван спровокувати виникнення цієї побічної реакції і чи дуже маленькі діти особливо сприйнятливі до такого роду побічних реакцій, слід додатково оцінити.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, такі як НПЗЗ, <i>H. pylori</i> та куріння сигарет, були ідентифіковані як основні фактори ризику пептичної виразки у численних клінічних та епідеміологічних дослідженнях. Були розроблені гіпотетичні моделі ризиків, що відносяться до численних факторів, з використанням відсотків ризику, що відносяться до популяції, розрахованих на основі цих сумарних значень. Відсоток ризику, що відноситься до загальної популяції, був таким: 24%, НПЗЗ; 48%, <i>H. pylori</i> ; і 23% - куріння сигарет. Виходячи з цих цифр, модель ризику, що відноситься до «відсутності взаємодії»,

	оцінює, що 95% загального ризику, пов'язаного з пептичною виразкою, відноситься до цих факторів у загальній популяції. Модель «взаємодії» приписує 89% випадків цим факторам ризику: 24% - лише НПЗЗ; 31%, тільки <i>H. pylori</i> ; 34%, <i>H. pylori</i> /куріння разом. Від 89% до 95% серйозних подій, пов'язаних із пептичною виразкою верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, виникають внаслідок застосування НПЗЗ, інфекції <i>H. pylori</i> та куріння сигарет. (Kurata 1997).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> SmPC Розділ 4.2; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Спосіб застосування та дози». <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPEP; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №4: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Постмаркетингові дані.</u> Частота ГЕРХ у пацієнтів з ФКУ невідома, але не очікується, що вона буде вищою, ніж у загальній популяції. Беручи до уваги високу захворюваність на ГЕРХ у загальній популяції, огляд наявних даних про ГЕРХ у пацієнтів, які отримували препарат Куван, не підтверджує сильний причинно-наслідковий зв'язок.
Фактори ризику та групи ризику	Тимчасове розслаблення нижнього стравохідного сфінктера може бути викликане продуктами харчування (кава, алкоголь, шоколад, жирна їжа), лікарськими засобами (бета-агоністи, нітрати, блокатори кальцієвих каналів, антихолінергічні засоби), гормонами (наприклад, прогестероном) та ніотином.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> SmPC Розділ 4.2; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Спосіб застосування та дози». <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPEP; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №5: нефротоксичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані неклінічних досліджень, дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані, література.</u> Клінічні дослідження (плацебо-контрольовані та відкриті дослідження): У відкритому когортному дослідженні (Stover 2014) повідомлялося, що 4-амінотетрагідробіоптерин асоціюється з ризиком розвитку гострого ураження нирок при застосуванні у найвищій дозі.
Фактори ризику та групи ризику	За доклінічними даними, тварини молодшого віку та тварини, які отримували вищі дози сапроптерину дигідрохлориду, мали ризик токсикологічного впливу на нирки.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> SmPC Розділ 5.3; Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, Розділ «Доклінічні дані з безпеки». <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №6: нефролітіаз	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані.</u> Загальна частота нефролітіазу у пацієнтів з ФКУ невідома, але немає підстав передбачати, що вони мають більш високий ризик, ніж загальний. Огляд усіх наявних даних, включаючи доклінічні та літературні дані, не надав жодних доказів, що свідчать про біологічну правдоподібність зв'язку між препаратом Куван та нефролітіазом. Хоча нефролітіаз – це захворювання з відносно високим показником захворюваності (ризик протягом життя 8–15%), огляд наявних даних підтверджує, що це потенційний ризик. Було одне повідомлення у дослідженні KAMPER (162-501, раніше EMR700773-001); подія була оцінена як не підозрювана як пов'язана із застосуванням препарату Куван).
Фактори ризику та групи ризику	Сімейний анамнез, чоловіча стать, ожиріння, зневоднення, дієти з високим вмістом білка, натрію та цукру, нирковий канальцевий ацидоз, цистинурія, гіперпаратиреоз та деякі інфекції сечовивідних шляхів.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає.

	<u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №7: новий тривожний розлад	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, літератури, постмаркетингові дані.</u> Нейрокогнітивні проблеми є добре відомим ускладненням ФКУ, і тому важко з'ясувати, чи є тривога та пов'язані з нею розлади наслідком ФКУ або лікування препаратом Куван. Висока частота тривоги в загальній популяції та дані у пацієнтів, які отримували Куван, свідчать про малоймовірний причинно-наслідковий зв'язок.
Фактори ризику та групи ризику	Фактор ризику – це змінна, яка передуює визначенню наслідка, і яку можна використати для поділу популяції на дві групи, з високим та низьким ризиком. До цього часу епідеміологічні дослідження тривожних розладів зосереджувалися на дослідженні впливу генетичних факторів, поведінкове гальмування, негативних життєвих подій та виховання на послідуєчий початок тривоги. Як повідомлялося вище, генетичні фактори є важливими факторами ризику для тривоги. Поведінкове гальмування – це здатність реагувати на нові ситуації з початковим гальмуванням, тобто уникненням нових предметів, плачем або відходом до опікуна. Попередні дані свідчать про те, що прояв поведінкового гальмування в дитинстві асоціюється з підвищеним ризиком розвитку тривожного розладу в якийсь момент згодом. Деякі дослідження виявили, що поведінкове гальмування є неспецифічним фактором ризику (тобто воно було пов'язане з усіма тривожними розладами), тоді як інші виявили, що це специфічний фактор ризику розвитку соціальної фобії. Негативні життєві події: кілька епідеміологічних досліджень показали, що пережите насильство в молодому віці пов'язане з подальшою тривогою. Дані щодо інших стресових життєвих подій, таких як розлучення батьків або смерть одного з батьків, є суперечливими. Деякі дослідження виявили, що такі чинники пов'язані з подальшим виникненням тривожного розладу; інші дослідження не могли знайти асоціації.

	Виховання: нинішні емпіричні дані про виховання та тривожні розлади все ще відносно рідкісні. Поки що соціальну фобію пов'язували з неприйняттям батьками та надмірною опікою.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Важливий потенційний ризик №8: погіршення психічного розладу

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<u>Дані клінічних досліджень, постмаркетингові дані.</u> Нейрокогнітивні проблеми є добре відомим ускладненням ФКУ, і тому важко з'ясувати, чи є психічний розлад результатом ФКУ або лікування препаратом Куван. Беручи до уваги основне захворювання з широким діапазоном можливих змін у поведінці, очікується, що кількість випадків погіршення психічних розладів у популяції ФКУ буде більшою порівняно із загальною популяцією.
Фактори ризику та групи ризику	У клінічному дослідженні, проведеному Simon 2008 та ін., дорослі пацієнти з ФКУ частіше жили вдома і залишалися неодруженими, ніж їхні однолітки без такої патології. Поведінкові проблеми найчастіше виникали у пацієнтів, які не дотримувалися дієти, але все ж були виявлені проблеми з поведінкою у пацієнтів, які дотримувалися дієти. Легкі та помірні психічні розлади (переважно пригнічений настрій, фобії, генералізована тривога) були описані в невеликому дослідженні за участі пацієнтів, які отримували раннє лікування та на даний час дотримуються дієти або не дотримуються (Pietz 1997).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (KAMPER; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (KOGNITO; відкрите дослідження).

Відсутня інформація №1: розмір бази даних безпеки

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u>
------------------------------	--

	Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМЕР; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (КОГНИТО; відкрите дослідження).

Відсутня інформація №2: тривале застосування	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМЕР; реєстр лікарських засобів для спостереження). 162-502 (КОГНИТО; відкрите дослідження).

Відсутня інформація №3: обмежені дані про дефіцит ВН4	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Немає.

Відсутня інформація №4: застосування пацієнтам літнього віку	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМЕР; реєстр лікарських засобів для спостереження).

Відсутня інформація №5: застосування в період годування груддю	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМЕР; реєстр лікарських засобів для спостереження).

Відсутня інформація №6: застосування пацієнтам з печінковою недостатністю	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u>

	Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPER; реєстр лікарських засобів для спостереження).

Відсутня інформація №7: застосування пацієнтам з нирковою недостатністю	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPER; реєстр лікарських засобів для спостереження).

Відсутня інформація №8: застосування пацієнтам з помірною та тяжкою нейрокогнітивною інвалідністю	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Немає. <u>Додаткові заходи мінімізації ризиків:</u> Немає.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	162-501 (КАМPER; реєстр лікарських засобів для спостереження).

II.C. Післяреєстраційний план розвитку

II.C.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Немає досліджень, які б були умовами отримання реєстраційного посвідчення або особливого зобов'язання стосовно препарату Куван.

II.C.2 Інші дослідження в плані розробки після реєстрації

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
162-501 (КАМPER; раніше EMR700773-001)	<u>Первинна:</u> тривала безпека у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Куван. <u>Вторинні:</u> безпека в окремих групах пацієнтів (люди похилого віку, діти, порушення функції нирок або печінки), вплив на ріст та нейрокогнітивні наслідки, перебіг та результат вагітності, дотримання дієти та схеми лікування препаратом Куван, а також тривала сприйнятливність препарату Куван.
162-502 (KOGNITO раніше EMR700773-002)	<u>Первинна:</u> оцінити середній показник IQ у дітей з гіперфенілаланіємією, спричинену ФКУ, які отримували препарат Куван та дієту з обмеженням фенілаланіну протягом 7 років.

	<p><u>Вторинна</u>: оцінити ріст та безпеку у дітей з ФКУ, які отримували препарат Куван і дотримувались дієти, та яких спостерігали протягом 7 років.</p>
--	--