

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**  
для лікарського засобу  
**СІНРАЙЗ (інгібітор С1 (людини)) – версія 10.2**

Це короткий опис плану управління ризиками (ПУР) для СІНРАЙЗ.

ПУР детально описує важливі ризики СІНРАЙЗ, як ці ризики можуть бути мінімізовано, можливість їх моніторингу, та як буде отримано більше інформації про ризики та відсутньої інформації щодо СІНРАЙЗ (відсутність інформації).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНРАЙЗ надає медичним працівникам і пацієнтам важливу інформацію про те, як слід використовувати СІНРАЙЗ.

Нові важливі проблеми або зміни до поточних буде включено в оновлення ПУР СІНРАЙЗ.

**I. Лікарський засіб та мета його застосування**

Лікарський засіб СІНРАЙЗ показаний для:

- Лікування і профілактики нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).
- Рутинної профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування.

Він містить інгібітор С1 (людини) як діючу речовину і використовується внутрішньовенно.

**II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики лікарського засобу разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованими дослідження, що допоможуть дізнатися більше про ризики, пов'язані з СІНРАЙЗ, наведені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених для СІНРАЙЗ ризиків включають:

- Інформацію, наприклад попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання в інструкції для медичного застосування лікарського засобу адресованій пацієнтам і медичним працівникам;
- Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу;
- Розмір упаковки, наприклад: кількість лікарського засобу в упаковці вибрано таким чином, щоб гарантувати, що ліки будуть використані правильно;
- Правовий статус лікарського засобу — категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

Ці заходи разом становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Крім цих заходів, постійно здійснюється збір та регулярно аналізується інформація про небажані реакції, включаючи оцінку періодично оновлюваного звіту з безпеки (ПОЗБ) для СІНРАЙЗ, щоб за необхідності негайно вжити заходів.

Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне використання СІНРАЙЗ ще недоступна, вона включена, як проблема з безпеки, в розділі «Відсутня інформація» нижче.

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики – це ризики, що потребують спеціальних заходів 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 їх зв'язку із застосуванням лікарського засобу СІНРАЙЗ.

Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із застосуванням даного лікарського засобу є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є доведеним і потребує подальшої оцінки.

Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка наразі не вивчена і яку потрібно зібрати (наприклад, довготривалий прийом лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Тромбоз при високих дозах
	Тромбоз у пацієнтів з тромбогенними факторами ризику
	Реакції гіперчутливості
	Вироблення антитіл до інгібітора С1
	Негативні події при самостійному або домашньому адмініструванні
Важливі потенційні ризики	Передача інфекційних захворювань
	Лікарська помилка
Відсутня інформація	Застосування у дітей (віком до 12 років)
	Доступна обмежена інформація щодо застосування під час вагітності
	Застосування у пацієнтів не європеїдної раси

## II.B Резюме важливих ризиків

Інформація про безпеку генеричного лікарського засобу СІНРАЙЗ відповідає такій референтного лікарського засобу.

Важливий ідентифікований ризик – Тромбоз при високих дозах	
Докази зв'язку ризику з ліками	Резюме клінічної даних з безпеки
Фактори ризику та групи ризику	Новонароджені, які отримують надзвичайно високі дози продукту інгібітор С1, або пацієнти з наявними розладами гіперкоагуляції (наприклад, дефіцит протеїну С або S, фактор V Лейдена, тощо)
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливості застосування (Тромботичні явища)». <u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.

Важливий ідентифікований ризик – Тромбоз у пацієнтів з тромбогенними факторами ризику	
Докази зв'язку ризику з ліками	Резюме клінічної даних з безпеки
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з тромбогенними факторами ризику (включаючи постійні катетери).
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливості застосування (Тромботичні явища)». <u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.

Важливий ідентифікований ризик – Реакції гіперчутливості	
Докази зв'язку ризику з ліками	Постмаркетингові дані
Фактори ризику та групи ризику	Аутоімунне захворювання або основна злоякісна пухлина.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Протипоказання» та «Особливості застосування (Реакції підвищеної чутливості)». <u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u>

	Заходів з мінімізації ризиків немає.
--	--------------------------------------

Важливий ідентифікований ризик – Вироблення антитіл до інгібітора С1	
Докази зв'язку ризику з ліками	Резюме клінічної даних з безпеки
Фактори ризику та групи ризику	Невідомий
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>

Важливий ідентифікований ризик – Негативні події при самостійному або домашньому адмініструванні	
Докази зв'язку ризику з ліками	Резюме клінічної даних з безпеки
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які отримують СІНРАЙЗ самостійно або вдома
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливості застосування (Застосування в домашніх умовах та самостійне введення)» та «Спосіб застосування та дози (Спосіб застосування)».</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали для медичних працівників. Навчальні матеріали для пацієнтів та осіб, які здійснюють догляд за ними.</p>

Важливий потенційний ризик – Передача інфекційних захворювань	
Докази зв'язку ризику з ліками	Резюме клінічної даних з безпеки
Фактори ризику та групи ризику	Невідповідна технологія виготовлення. Антисанітарія обладнання. Невдалий скринінг донорів плазми.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливості застосування (Трансмисивні агенти)»</p>

	<p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>
--	---

Важливий потенційний ризик – Лікарська помилка	
Докази зв'язку ризику з ліками	Медична література (Gower et al, 2011.)
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнтам із погано контрольованим спадковим ангіоневротичним набряком можуть знадобитися дози, вищі ніж зазначені на етикетці, тоді як пацієнтам із добре контрольованим спадковим ангіоневротичним набряком лікар може призначити меншу частоту дозування.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Показання», «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування (Тромботичні явища, Застосування дітям)»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>

Відсутня інформація – Застосування у дітей (віком до 12 років)	
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування (Тромботичні явища, Застосування дітям)»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>

Відсутня інформація – Доступна обмежена інформація щодо застосування під час вагітності	
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Застосування у період вагітності або годування груддю»</p>

	<u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.
--	--

Відсутня інформація – Застосування у пацієнтів не європейської раси	
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Фармакологічні властивості» <u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> СІНРАЙЗ відпускається лише за рецептом. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.

## II.C План післяреєстраційного розвитку

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

В Україні таких досліджень немає. За межами України для отримання реєстраційного посвідчення необхідне наступне дослідження Реєстраційного посвідчення:

#### Категорія 1

Коротка назва дослідження 0624-401: Фаза 4 PAOS дослідження/Icatibant Outcome Survey (IOS), Реєстр захворювань на відповідність умові Додатку II.D. (Реєстр) (1 категорія).

Мета дослідження: європейське багатоцентрове, багатокраїнне, післяреєстраційне обсерваційне дослідження (реєстр) пацієнтів зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН), які отримують СІНРАЙЗ (інгібітор С1 [людини]) для лікування або профілактики нападів САН.

Триває європейське постмаркетингове реєстраційне дослідження (Протокол 0624-401) для пацієнтів з САН, які отримують СІНРАЙЗ для лікування або профілактики нападів САН. Протокол 0624 401 — це неінтервенційне обсерваційне дослідження, під час якого пацієнти отримують комерційний продукт СІНРАЙЗ. Перший пацієнт був зареєстрований 11 травня 2012 року.

Станом на червень 2015 року загалом 55 суб'єктів було зареєстровано в цьому протоколі, і не було жодних серйозних побічних реакцій, у тому числі тих, які дослідник або спонсор оцінили як пов'язані з лікарським засобом.

Відповідно, на сьогоднішній день реєстр не виявив результатів, які впливають на безпеку учасників клінічних випробувань.

Це дослідження є умовою отримання дозволу на продаж СІНРАЙЗ в ЄС і вимагає від Компанії повідомляти дані дослідження Комітету з лікарських засобів для використання людиною під час періодичного звіту про оцінку користі та ризику. Дані, зібрані з Реєстру, продовжуватимуть включатися до майбутніх періодичних звітів про оцінку користі та ризику.

### II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Коротка назва дослідження (0624-301): Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, односліпе, перехресне дослідження з діапазоном дозування для оцінки безпеки та ефективності

внутрішньовенного введення СІНРАЙЗ (інгібітор естерази С1 [людини]) для профілактики Нападів ангіоневротичного набряку у дітей віком від 6 до 11 років із спадковим ангіоневротичним набряком. Мета дослідження: Жодне дослідження не було завершено після останнього оновлення ПУР, однак проміжний звіт про поточне дослідження 0624-301, Фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, односліпе, перехресне дослідження з діапазоном дозування для оцінки безпеки та ефективності внутрішньовенного введення СІНРАЙЗ (інгібітор С1 естерази [людський]) для профілактики нападів ангіоневротичного набряку у дітей віком від 6 до 11 років із спадковим ангіоневротичним набряком було завершено.

Це дослідження триває, і перші 6 учасників завершили дослідження. Основною метою цього дослідження є оцінка відносної ефективності двох рівнів доз СІНРАЙЗ (500 ОД і 1000 ОД), які вводять шляхом внутрішньовенної ін'єкції кожні 3 або 4 дні для запобігання нападам ангіоневротичного набряку у дітей віком від 6 до 11 років. Вторинними та іншими цілями дослідження є: (1) оцінка безпеки та переносимості 2 рівнів доз; (2) охарактеризувати фармакокінетику / фармакодинаміку; (3) оцінити імуногенність; та (4) оцінити вплив лікування на стан здоров'я (якість життя) після внутрішньовенного (в/в) введення СІНРАЙЗ у дітей віком 6-11 років зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН).

Було показано, що внутрішньовенне введення 500 або 1000 ОД СІНРАЙЗ двічі на тиждень є безпечним і добре переноситься, причому обидві дози продемонстрували клінічну користь для дітей віком 6-11 років, у яких виникають повторні напади ангіоневротичного набряку.

Результати первинного аналізу ефективності показали клінічно значуще зниження частоти нападів ангіоневротичного набряку порівняно з початковим періодом спостереження. Середня різниця ( $\pm$ SD) між початковим рівнем і лікуванням СІНРАЙЗ у нормалізованій кількості нападів ангіоневротичного набряку на місяць становила -1,89 ( $\pm$ 1,31) і -1,89 ( $\pm$ 1,11) для доз 500 ОД і 1000 ОД відповідно. Це означає 84,8% ( $\pm$ 20,1) і 88,1% ( $\pm$ 13,4) зниження нормалізованих нападів від базових значень для доз СІНРАЙЗ 500 ОД і 1000 ОД відповідно. Що стосується вторинних кінцевих точок, нижча кумулятивна тяжкість нападу, нижча щоденна тяжкість і менша кількість нападів, що вимагали невідкладного лікування, спостерігалися під час лікування СІНРАЙЗ у дозах 500 та 1000 ОД порівняно з початковим періодом спостереження. Величина зміни від вихідного рівня у вторинних кінцевих точках ефективності була подібною для доз 500 ОД та 1000 ОД СІНРАЙЗ.

Загалом, експозиція СІНРАЙЗ у цих 6 педіатричних суб'єктів, виміряна або функціональною активністю інгібітору С1, або концентрацією антигену до інгібітора С1, була належною та підтверджена клінічною користю для окремих суб'єктів щодо зменшення частоти нападів порівняно з початковим періодом спостереження.

Профіль безпеки після лікування 500 ОД або 1000 ОД СІНРАЙЗ був порівняним. Напади ангіоневротичного набряку були найчастішими небажаними явищами, що потребували невідкладного лікування (4 [66,7%] суб'єкти), подібна частота спостерігалася для доз 500 ОД та 1000 ОД СІНРАЙЗ (3 суб'єкти повідомили про 6 нападів у кожній групі доз). Побічними явищами, що виникають під час лікування, які дослідник вважав пов'язаними з СІНРАЙЗ, були втома та дратівливість. Під час дослідження не було смертельних випадків чи інших побічних реакцій, і жоден суб'єкт не припинив прийом досліджуваного препарату через побічний ефект. Результати клінічних лабораторних досліджень (хімія, гематологія, коагуляція) та вимірювання життєво важливих ознак не свідчать про будь-які аномалії, пов'язані з прийомом СІНРАЙЗ, пов'язані з лікуванням. При впливі СІНРАЙЗ протягом 2,6 людино-років у цьому дослідженні жоден суб'єкт не розвинув антитіла до інгібітора С1.