

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

для лікарського засобу

ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 1.0

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

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

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

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

I. Лікарський засіб та мета його застосування

Лікарський засіб ЕЛАПРАЗА показаний для тривалого лікування хворих з синдромом Хантера (мукополісахаридозом II типу (МПС II)).

Він містить ідурсульфази 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 ЕЛАПРАЗА, наведені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених для ЕЛАПРАЗА 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 ЕЛАПРАЗА, щоб за необхідності негайно вжити заходів.

Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, що може вплинути на безпечне використання ЕЛАПРАЗА 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 ЕЛАПРАЗА.

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	Реакції, пов'язані з інфузією, та гіперчутливість
	Імуногенність
	Відсутність ефективності через нейтралізуючі антитіла
Важливі потенційні ризики	Жодного
Відсутня інформація	Застосування у пацієнтів літнього віку
	Використання серед пацієнтів жіночої статі
	Застосування у пацієнтів з порушенням функції печінки або нирок

II.B Резюме важливих ризиків

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

Важливий ідентифікований ризик – Реакції, пов'язані з інфузією, та гіперчутливість	
Докази зв'язку ризику з ліками	Це базується на даних 5 клінічних досліджень; ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024, ТКТ024 EXT і HGT-ELA-038 і спеціальні звіти про імуногенність досліджень ТКТ 024/ 024 EXT, HGT-ELA 038 і дослідження HGT-ELA-042.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з попередніми реакціями, пов'язаними з інфузією на ідурсульфазу, хоча їх тяжкість зазвичай зменшується при тривалому застосуванні. Пацієнти з наявною тяжкою основною обструктивною хворобою дихальних шляхів, спричиненою синдромом Хантера, та пацієнти із супутнім гострим фебрильним респіраторним захворюванням.

	<p>Пацієнти з генотипом повної делеції/великої перебудови мають більшу ймовірність прояву тяжкої форми мукополісахаридозу II (синдрому Хантера) (МПС II) порівняно з іншими відомими генотипами. Педіатричні пацієнти з генотипом повної делеції/великої перебудови мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл, у відповідь на вплив ідурсульфазу. Пацієнти з цим генотипом мають вищу ймовірність розвитку реакцій, пов'язаних з інфузією і, як правило, демонструють приглушену реакцію, оцінену за зниженням рівня глікозаміногліканів у сечі, розміром печінки та об'ємом селезінки порівняно з пацієнтами з місенс-генотипом.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>«Особливості застосування»:</p> <p><i>Інфузійні реакції</i></p> <p>У пацієнтів, які отримують ідурсульфазу, можуть виникати інфузійні реакції. Під час клінічних випробувань найпоширеніші інфузійні реакції включали шкірні реакції (висип, свербіж, кропив'янка), гіпертермію, головний біль, гіпертензію та припливи крові до обличчя. Інфузійні реакції лікували або зменшували шляхом уповільнення швидкості інфузії, призупинення інфузії або шляхом застосування лікарських засобів, таких як антигістамінні засоби, жарознижувальні засоби, кортикостероїди у низьких дозах (преднізолон і метилпреднізолон) або інгаляції бета-агоністів. Під час клінічних досліджень жоден пацієнт не припиняв лікування через інфузійні реакції.</p> <p>Інфузійну терапію з особливою обережністю проводять у пацієнтів з тяжким основним захворюванням дихальних шляхів. Ця категорія пацієнтів потребує ретельного моніторингу і проведення інфузійної терапії у відповідних клінічних умовах. Цій категорії пацієнтів з обережністю призначають засоби контролю та лікування захворювання, обмежуючи або забезпечуючи ретельний моніторинг застосування антигістаміну та іншого седативного лікарського засобу. У деяких випадках може виникати потреба у забезпеченні позитивного тиску у дихальних шляхах.</p> <p>Пацієнтам з гострим фебрильним респіраторним захворюванням слід розглянути можливість застосування інфузійної терапії на пізнішому етапі. Для пацієнтів, яким додатково застосовують кисневу терапію, необхідно забезпечити кисень під час інфузійної терапії на випадок виникнення інфузійної реакції.</p> <p><i>Анафілактоїдні/анафілактичні реакції</i></p> <p>У деяких пацієнтів, які отримували ідурсульфазу, спостерігали анафілактоїдні/анафілактичні реакції, які можуть бути небезпечними для життя, навіть після декількох років від початку лікування.</p> <p style="text-align: right;">Відстрочені симптоми</p>

	<p>анафілактоїдних/анафілактичних реакцій спостерігали упродовж 24 годин після початкової реакції. При розвитку анафілактоїдної/анафілактичної реакції інфузію слід негайно припинити та розпочати відповідне лікування і спостереження. Слід дотримуватися поточних стандартів невідкладної терапії. Пацієнтам з тяжкими або рефрактерними анафілактоїдними/анафілактичними реакціями може бути потрібне тривале клінічне спостереження. Пацієнтам, у яких у минулому відзначалися анафілактоїдні/анафілактичні реакції на введення ідурсульфазу, слід з обережністю повторно призначати препарат. Тому інфузію повинен проводити належно навчений персонал в умовах наявності обладнання та засобів для реанімації (включаючи адреналін). Тяжка або потенційно загрозлива для життя гіперчутливість є протипоказанням для повторної інфузії лікарського засобу у разі, якщо гіперчутливість неможливо контролювати.</p> <p>«Побічні реакції»:</p> <p>Пацієнти з документально підтвердженими анафілактичними/анафілактоїдними реакціями продовжували лікуватися ідурсульфазою після агресивної премедикаційної терапії та введення в стаціонарі. У більшості медичних установ лікування абсолютно протипоказано після задокументованої анафілактичної реакції. Однак при МПС II, за відсутності альтернативної терапії та можливості в деяких випадках адекватної премедикації, терапія ідурсульфазою триває.</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Важливий ідентифікований ризик – Імуногенність	
Докази зв'язку ризику з ліками	Це базується на даних 5 клінічних досліджень; ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024, ТКТ024EXT, HGT-ELA-038 і дослідження HGT-ELA-042
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з генотипом повної делеції/великої перебудови
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p>«Побічні реакції (Імуногенність)»</p> <p>Під час 4-х клінічних досліджень (ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024 та ТКТ024EXT) у 53 зі 107 пацієнтів (50%) на певному етапі виявили антитіла до IgG ідурсульфазу. Усі IgG-позитивні зразки сироватки перевіряли на активність нейтралізуючих антитіл. Загальний показник появи нейтралізуючих антитіл становив 24% (26 зі 107 пацієнтів).</p>

	<p>У ретроспективному аналізі імуногенності за даними досліджень ТКТ024/024ЕХТ у 51% (32 з 63) пацієнтів, які отримували ідурсульфазу у дозі 0,5 мг/кг на тиждень, виявлено принаймні 1 зразок крові, який дав позитивний результат на антитіла до ідурсульфазу, і у 37% (23 з 63) пацієнтів виявлено позитивний результат на антитіла під час щонайменше 3 послідовних візитів: 21% (13 з 63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні один раз, а 13% (8 з 63) мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні під час 3 візитів.</p> <p>Під час клінічного дослідження HGT-ELA-038 оцінювали імуногенність у дітей віком від 16 місяців до 7,5 року. Під час 53-тижневого дослідження 67,9% пацієнтів (19 з 28) мали принаймні один зразок крові з позитивним результатом тесту на антитіла до ідурсульфазу та 57,1% пацієнтів (16 з 28) дали позитивний результат на антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів. 54% пацієнтів мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум один раз, і у половини пацієнтів виявлено позитивну реакцію на нейтралізуючі антитіла принаймні під час трьох послідовних візитів.</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Важливий ідентифікований ризик – Відсутність ефективності через нейтралізуючі антитіла	
Докази зв'язку ризику з ліками	Це базується на даних досліджень; ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024, ТКТ024ЕХТ, HGT-ELA-038 і дослідження HGT-ELA-042
Фактори ризику та групи ризику	Педіатричні пацієнти з генотипом повної делеції/великої перебудови мають високу ймовірність розвитку антитіл, включаючи нейтралізуючі антитіла, у відповідь на ідурсульфазу.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Розділи інструкції для медичного застосування лікарського засобу</p> <p><i>«Особливості застосування (Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу)»</i></p> <p>Пацієнти з повною делецією більш схильні до прояву важкої форми захворювання МПС II порівняно з іншими відомими генотипами. Педіатричні пацієнти з генотипом повної делеції/великої перебудови мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл, у відповідь на вплив ідурсульфазу. Пацієнти з цим генотипом мають вищу ймовірність розвитку побічних ефектів, пов'язаних з інфузією, і, як правило, демонструють приглушену реакцію, оцінену за зниженням рівня глікозаміногліканів сечі, розміру печінки та об'єму селезінки, порівняно з пацієнтами з місенс-генотипом. Загалом у пацієнтів із генотипом мутації зсуву рамки/сайту</p>

	<p>сплайсингу розвиваються відповіді антитіл, що відрізняються від тих, що спостерігаються у пацієнтів із генотипами повної делеції/великої перебудови або місенс-генотипами. Проте окремі пацієнти з генотипом повної делеції та високим титром антитіл зазнали терапевтичної відповіді, подібної або кращої, ніж деякі пацієнти з генотипом місенс-мутації та відсутності відповіді антитіл.</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Відсутня інформація – Застосування у пацієнтів літнього віку	
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливі групи пацієнтів. <i>Пацієнти літнього віку</i>».</p> <p>Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам віком понад 65 років відсутній.</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>

Відсутня інформація – Використання серед пацієнтів жіночої статі	
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> <p><i>Вагітність</i></p> <p>Дані про застосування ідурсульфазу вагітним відсутні або обмежені. За результатами досліджень, проведених на тваринах, не виявлено прямого або опосередкованого небажаного впливу препарату з точки зору репродуктивної токсичності. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування ідурсульфазу під час вагітності.</p> <p><i>Годування груддю</i></p> <p>Невідомо, чи виділяється ідурсульфаза у грудне молоко. Дані, отримані під час досліджень на тваринах, підтвердили екскрецію ідурсульфазу у грудне молоко. Не можна виключити ризик для новонароджених/немовлят, тому рішення про припинення грудного годування або відміну/утримання від терапії ідурсульфазою необхідно приймати з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та користі терапії для матері.</p> <p><i>Фертильність.</i></p>

	<p>У репродуктивних дослідженнях не було виявлено впливу на фертильність самців щурів.»</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Відсутня інформація – Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю	
Заходи з мінімізації ризиків	<p><u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Розділ інструкції для медичного застосування лікарського засобу «Особливі групи пацієнтів. <i>Пацієнти з порушенням функції нирок чи печінки</i>».</p> <p>Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок чи печінки відсутній</p> <p><u>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> Категорія відпуску. За рецептом.</p> <p><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Заходів з мінімізації ризиків немає.</p>

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 свідоцтва про реєстрацію необхідно провести наступне дослідження:

Коротка назва дослідження: Опитування результатів Хантера: глобальне, багатоцентрове, довгострокове обсерваційне опитування пацієнтів із синдромом Хантера

Мета дослідження: контролювати безпеку та ефективність ідурсульфазу.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Для лікарського засобу ЕЛАПРАЗА дослідження не потрібні.