ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЕВРІСДІ (РИСДИПЛАМ)

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

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

Це резюме ПУР для ЛЗ ЕВРІСДІ 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 ЕВРІСДІ.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ ЕВРІСДІ зареєстрований для лікування 5q-асоційованої спінальної м’язової атрофії (СМА) у пацієнтів із клінічним діагнозом СМА типу 1, типу 2 або типу 3 або з однією до чотирьох копій SMN2 (повну інформацію про показання див. у КХЛЗ). ЛЗ ЕВРІСДІ містить рисдиплам у якості діючої речовини і застосовується у вигляді розчину орально або за допомогою зонда для ентерального харчування.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ ЕВРІСДІ див. у EPAR для ЛЗ ЕВРІСДІ, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства по лікарським засобам (ЕМА), на сторінці лікарського засобу.

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi

II. РИЗИКИ, ПОВ’ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ ЕВРІСДІ та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ ЕВРІСДІ.

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 спеціалістів та пацієнтів;

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

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів безперервно збирається інформація про небажані явища, яка регулярно аналізується, якщо застосовно, включаючи оцінку PSUR, так що негайні заходи можна вжити за необхідності. Ці заходи становлять рутинні заходи з фармаконагляду.

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ ЕВРІСДІ – 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 ЛЗ ЕВРІСДІ. 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	Відсутні
Важливі потенційні ризики	• Токсичність для сітківки • Ембріофетальна токсичність • Вплив на епітеліальні тканини
Відсутня інформація	• Довгострокова безпека • Безпека у пацієнтів віком < 1 року

II.B РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий потенційний ризик - Токсичність для сітківки	
Докази зв’язку даного ризику із даним лікарським засобом	В 39-тижневому дослідженні хронічної токсичності у мавп за допомогою спектральної оптичної когерентної томографії (СОКТ) була виявлена мультифокальна периферична дегенерація сітківки в шарі фоторецепторів і мікрокістозні

	простори у внутрішніх шарах сітківки (Мікрокістозна макулярна дегенерація, ММД). Це асоціювалось із пригніченням скототопічної (палички) В-хвилі і дещо менш ураженою фотопічної (колбочки) В-хвилі на електроретинограмі (ЕРГ). Зміни сітківки спостерігались після затримки протягом 2-5 місяців. Ці дані були підтверджені гістопатологічними методами і як виявилось, не порушують зір тканин (на основі поведінки в цілому та офтальмологічних обстеженнях). ММД і пригнічення ЕРГ завжди повністю відновлювались протягом 22-тижневої фази відновлення в дослідженні на мавпах, однак втрата периферичних фоторецепторів і гіперрефлективного/ гіпертрофічного пігментного епітелію сітківки не зникла. Зміни в сітківці не спостерігались у мавп, що асоціювалось з експозицією в діапазоні експозиції клінічною дозою рисдипламу. Зміни в сітківці в 2-тижневому дослідженні токсичності у мавп не спостерігались. У альбіносів та пігментованих щурів, які отримували лікування протягом 26 тижнів, зміни в сітківці незважаючи на вищу експозицію і навіть більш виражене зв'язування мелатоніну у порівнянні з мавпами не були виявлені. Як незворотна втрата фоторецепторів на периферії сітківки, так і зворотні мікрокістозні простори у внутрішньому ядерному шарі чітко виявлялись за допомогою СОКТ із високою чутливістю та добре корелювали з гістопатологічними даними. Втрата периферичних фоторецепторів була виявлена за допомогою СОКТ при менших дозах, ніж зміни, які були виявлені за допомогою ЕРГ. Тому виявилось, що структурне пошкодження може бути виявлене за допомогою СОКТ при застосуванні менших доз, ніж функціональні зміни, що виявляються за допомогою ЕРГ. Таким чином, в першу чергу СОКТ була вибрана як відповідний засіб моніторингу початку, тяжкості та прогресування змін у сітківці, що індуковані рисдипламом у мавп, що може бути використано з цією метою ж також у пацієнтів із СМА.
Фактори ризику та групи ризику	Токсичність для сітківки у людини не спостерігалась, тому фактори ризику та групи ризику не можуть бути

	ідентифіковані у людини і повинні бути екстрапольовані з доклінічних досліджень. Оскільки патологічний механізм токсичності для сітківки у мавп повністю не вивчений, фактори обумовлення ризику невідомі. Потенціал щодо синергічного впливу супутнього застосування рисдипламу із іншими ретинотоксичними лікарськими засобами в доклінічних та клінічних дослідженнях не був вивчений. Суттєве передозування протягом кількох місяців може вважатися фактором ризику токсичності для сітківки на основі залежності результатів експозиції в доклінічному дослідженні у мавп. Передозування є потенційним фактором ризику токсичності для сітківки в клінічних умовах.
Заходи з мінімізації ризику	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** • Розділ 4.4 КХЛЗ (Особливості застосування) (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) • Розділ 5.3 КХЛЗ (Доклінічні дані з безпеки; вплив на структуру сітківки) (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) ***Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику*:** • Розділ 4.5 КХЛЗ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Інструкції для медичного застосування в Україні) *Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Відкритий період розширення дослідження до 5 років лікування усіх пацієнтів в наступних дослідженнях:

	• Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик – Ембріофетальна токсичність	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Через вплив рисдипламу на поділ клітин і апоптоз, застосування рисдипламу у вагітних кроликів було пов'язане з токсичністю для матері та тератогенністю, із рівнем відсутності небажаних ефектів, що спостерігаються (NOAEL) при експозиції, що приблизно в 4 рази перевищує середню експозицію, рекомендовану в клінічних дослідженнях. У щурів тератогенності не спостерігалося при експозиції, що у ~5 разів перевищувала рекомендовану клінічну середню експозицію, але відмічалась ембріофетальна токсичність (зменшення ваги плоду та затримка розвитку плода), при цьому NOAEL дещо перевищував 2-кратну середню рекомендовану експозицію без токсичності для матері. Незважаючи на те, що тератогенність була відмічалась лише у кроликів при дозі, токсичній для матері, не можна виключити можливість дисморфогенного потенціалу рисдипламу у людини.
Фактори ризику та групи ризику	Жінки, які підлягали експозиції рисдипламом протягом вагітності або за 1 місяць до настання вагітності.
Заходи з мінімізації ризику	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** • Розділі 4.4 КХЛЗ (Особливості застосування) (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) • Розділі 4.6 КХЛЗ (Фертильність, вагітність та лактація) (розділ «Особливості застосування», підрозділ «Застосування у період вагітності або годування груддю.» Інструкції для медичного застосування в Україні)

	• Розділі 5.3 КХЛЗ (доклінічні дані з безпеки; репродуктивна токсичність) (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) • Розділ 2 листка-вкладиша (Що вам потрібно знати, перш ніж ви або ваша дитина приймете препарат Еврісді; Вагітність, контрацепція, годування груддю та чоловіча фертильність) ***Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику*:** • Розділ 4.6 КХЛЗ (Фертильність, вагітність та лактація) (Фертильність, вагітність та лактація) (розділ «Особливості застосування», підрозділ «Застосування у період вагітності або годування груддю.» Інструкції для медичного застосування в Україні) *Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Дослідження BN42833 (Спостережне дослідження застосування рисдипламу при вагітності) Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Важливий потенційний ризик – Вплив на епітеліальні тканини	
Докази зв’язку даного ризику із даним лікарським засобом	В дослідженнях хронічної токсичності у гризунів і мавп спостерігався негативний вплив на епітеліальні тканини (шкіра, гортань, повіки, шлунково-кишковий тракт). Ці ефекти спостерігалися протягом кількох днів або тижнів лікування, залежали від дози та виникали з високою частотою. Першою

	клінічною ознакою у мавп був легкий паракератоз при експозиції, що в 2,5 рази перевищувала експозицію, яка спостерігалася при застосуванні базової дози, обраної для пацієнтів із СМА. Ці результати були оборотними після припинення дозування рисдипламу, але зберігалися при безперервному дозуванні та погіршувалися при застосуванні високих доз із порушенням шкірного бар'єру під час введення дози тваринам.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику: Явища з боку шкіри, що вказують на вплив на епітеліальні тканини, у людей не спостерігалися, тому фактори ризику та групи ризику не можуть бути визначені у людей і повинні бути екстрапольовані з доклінічних досліджень. Згідно з результатами доклінічних досліджень, передозування є потенційним фактором ризику впливу на епітеліальні тканини.
Заходи з мінімізації ризику	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** • Розділі 5.3 КХЛЗ (доклінічні дані з безпеки; вплив на епітеліальні тканини) (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) *Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Відкритий період розширення дослідження до 5 років лікування усіх пацієнтів в наступних дослідженнях: • Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація – Довгострокова безпека	
Заходи з мінімізації ризику	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні *Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Дослідження BP42817 (дослідження інтервалу QTc) Відкритий період розширення дослідження до 5 років лікування усіх пацієнтів в наступних дослідженнях: • Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду після-реєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація – Довгострокова безпека	
Заходи з мінімізації ризику	*Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Дослідження BP42817 (дослідження інтервалу QTc) Відкритий період розширення дослідження до 5 років лікування усіх пацієнтів в наступних дослідженнях: • Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH)

	Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду після-реєстраційного плану розробки.

Відсутня інформація – Безпека у пацієнтів віком < 1 року	
Заходи з мінімізації ризику	*Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування*: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	**Додаткові заходи з фармаконагляду:** Дослідження BN44619 Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду після-реєстраційного плану розробки.

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

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

Наступні дослідження є умовами реєстрації лікарського засобу.

Коротка назва дослідження: неінтервенційне післяреєстраційне дослідження ефективності (PAES) BN43428.

Мета дослідження

Довгострокове обсерваційне дослідження з подальшого вивчення прогресування захворювання у пацієнтів із СМА (до виникнення симптомів та з наявними симптомами) із 1 до 4 копій SMN2, які отримували рисдиплам, порівняно із історичними даними природнього перебігу захворювання у нелікованих пацієнтів.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: відкрите розширення дослідження BP39056 (FIREFISH)

Мета дослідження

Постійна загальна безпека, а також офтальмологічний моніторинг і вплив на епітеліальні тканини у фазі відкритого розширення поточних клінічних досліджень у пацієнтів зі СМА

відбуватимуться протягом 5 років лікування (тривалість дослідження 2 роки, потім 3 роки відкритого розширення).

Будь-які ознаки відстроченого токсичного впливу на сітківку після 2 років лікування повідомлятимуть як частину звичайних оцінок PSUR/PBRER до завершення фаз відкритого розширення досліджень рисдипламу. Цей комплексний моніторинг з незалежною централізованою оцінкою дозволить отримати повний набір даних для оцінки токсичності для сітківки та довгострокової безпеки.

Коротка назва дослідження: відкрите розширення дослідження BP39055 (SUNFISH)

Мета дослідження

Постійна загальна безпека, а також офтальмологічний моніторинг і вплив на епітеліальні тканини у фазі відкритого розширення поточних клінічних досліджень у пацієнтів зі СМА відбуватимуться протягом 5 років лікування (тривалість дослідження 2 роки, потім 3 роки відкритого розширення).

Будь-які ознаки відстроченого токсичного впливу на сітківку після 2 років лікування повідомлятимуть як частину звичайних оцінок PSUR/PBRER до завершення фаз відкритого розширення досліджень рисдипламу. Цей комплексний моніторинг з незалежною централізованою оцінкою дозволить отримати повний набір даних для оцінки токсичності для сітківки та довгострокової безпеки.

Коротка назва дослідження: відкрите розширення дослідження BP39054 (JEWELFISH)

Мета дослідження

Постійна загальна безпека, а також офтальмологічний моніторинг і вплив на епітеліальні тканини у фазі відкритого розширення поточних клінічних досліджень у пацієнтів зі СМА відбуватимуться протягом 5 років лікування (тривалість дослідження 2 роки, потім 3 роки відкритого розширення).

Будь-які ознаки відстроченого токсичного впливу на сітківку після 2 років лікування повідомлятимуть як частину звичайних оцінок PSUR/PBRER до завершення фаз відкритого розширення досліджень рисдипламу. Цей комплексний моніторинг з незалежною централізованою оцінкою дозволить отримати повний набір даних для оцінки токсичності для сітківки та довгострокової безпеки.

Коротка назва дослідження: відкрите розширення дослідження BN40703 (RAINBOWFISH)

Мета дослідження

Постійна загальна безпека, а також офтальмологічний моніторинг і вплив на епітеліальні тканини у фазі відкритого розширення поточних клінічних досліджень у пацієнтів зі СМА

відбуватимуться протягом 5 років лікування (тривалість дослідження 2 роки, потім 3 роки відкритого розширення).

Будь-які ознаки відстроченого токсичного впливу на сітківку після 2 років лікування повідомлятимуть як частину звичайних оцінок PSUR/PBRER до завершення фаз відкритого розширення досліджень рисдипламу. Цей комплексний моніторинг з незалежною централізованою оцінкою дозволить отримати повний набір даних для оцінки токсичності для сітківки та довгострокової безпеки.

Коротка назва дослідження: дослідження BN42833 (Спостережне дослідження застосування рисдипламу при вагітності)

Мета дослідження

Зібрати та описати вибрані результати вагітності (тобто живонародження, спонтанні аборти, мертвонародження, планові аборти та передчасні пологи) та ускладнення вагітності у жінок із СМА, які зазнали впливу рисдипламу протягом визначеного вікна експозиції.

Для збору та опису вибраних результатів для плода/неонатального періоду/немовляти (тобто суттєві та незначні вроджені вади розвитку, невеликі для гестаційного віку, а також постнатальний ріст і розвиток) при народженні та до першого року життя немовлят, народжених жінками, які зазнали впливу рисдипламу протягом визначеного вікна експозиції під час вагітності.

Коротка назва дослідження: дослідження BP42817 (дослідження інтервалу QTc)

Мета дослідження

Оцінити вплив разової оральної дози рисдипламу на інтервал QT на ЕКГ (QT)/інтервал QT з поправкою на частоту серцевих скорочень (QTc) у здорових добровольців.

Коротка назва дослідження: дослідження BN44619 (PUPFISH)

Мета дослідження

Отримати дані про фармакокінетику (ФК) і безпеку застосування рисдипламу у пацієнтів зі спінальною м’язовою атрофією (СМА) віком до 20 днів при прийомі першої дози.