

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ
для лікарського засобу
ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для ЕЛАПРАЗА. ПУР детально описує важливі ризики ЕЛАПРАЗА, можливість їх моніторингу; та як буде отримано більше інформації про ризики ЕЛАПРАЗА.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІМЗ) ЕЛАПРАЗА надає необхідну інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо використання ЕЛАПРАЗА.

I. Лікарський засіб та мета його застосування

ЕЛАПРАЗА схвалена для тривалого лікування пацієнтів з синдромом Хантера (мукополісахаридозом II типу (МПС II)) (повну інформацію про показання див. в Інструкції для медичного застосування (ІМЗ)). Лікарський засіб (ЛЗ) містить ідурсульфазу як діючу речовину і застосовується тільки внутрішньовенним шляхом.

II. Ризики пов'язані з лікарським засобом , заходи щодо мінімізації ризиків та подальша характеристика ризиків

Нижче перераховані важливі ризики лікарського засобу , а також заходи щодо мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження , які допоможуть дізнатися більше про ризики , пов'язані з ЕЛАПРАЗА.

Заходи щодо мінімізації ризиків , визначені для лікарського засобу , можуть включати :

- Таку інформацію, як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування в ІМЗ, яка призначена для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради щодо маркування упаковки лікарського засобу;
- Розмір упаковки, наприклад: кількість ліків в пачці вибирається таким чином, щоб забезпечити правильне використання ліків;
- Правовий статус лікарського засобу - категорія, в якій лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад , за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики для пацієнта .

У сукупності ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків .

На додаток до цих заходів , інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ) для ЕЛАПРАЗА, з метою вжиття негайних заходів у разі необхідності . Ці заходи є рутинними заходами з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання ELAPRASE, ще недоступна , вона включається як питання безпеки в розділ «Відсутня інформація» нижче .

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як виявлені або потенційні.

Виявлені ризики – це проблеми, щодо яких є достатньо доказів того, що вони пов'язані із застосуванням лікарського засобу ЕЛАПРАЗА.

Потенційні ризики - це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не доведений і потребує подальшої оцінки.

Відсутня інформація - це інформація про безпеку препарату, яка ще не вивчена і яку необхідно зібрати (наприклад, тривале застосування препарату).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Інфузійні реакції та гіперчутливість
	Імуногенність
	Недостатня ефективність через нейтралізуючі антитіла
Відсутня інформація	Застосування серед пацієнтів літнього віку
	Застосування серед пацієнтів жіночої статі
	Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок

II.B Резюме важливих ризиків

Інформація з безпеки генеричного лікарського засобу ЕЛАПРАЗА відповідає інформації щодо референтного лікарського засобу.

Важливий ідентифікований ризик : Інфузійні реакції та гіперчутливість	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Це ґрунтується на даних 5 клінічних досліджень; ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024, ТКТ024 EXT та HGT-ELA-038 та спеціальних звітах про імуногенність досліджень ТКТ 024/024 EXT, HGT-ELA 038 та дослідженні HGT-ELA-042.

Резюме Плану управління ризиками для громадськості

ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаза) – версія 4.2

Фактори ризику і групи ризику	Пацієнти з попередніми реакціями, пов'язаними з інфузією на ідурсульфазу, хоча їх тяжкість зазвичай зменшується при тривалому застосуванні. Пацієнти з уже існуючим тяжким основним обструктивним захворюванням дихальних шляхів внаслідок синдрому Хантера та пацієнти з супутнім гострим фебрильним респіраторним захворюванням. Коротший час інфузії (наприклад, 1 година) може збільшити ризик розвитку інфузійних реакцій. Пацієнти з повною делецією /значним реаранжуванням генотипу мають більшу ймовірність прояву тяжкої форми мукополісахаридозу II (синдрому Хантера) (МПС II) порівняно з іншими відомими генотипами. Педіатричні пацієнти з повною делецією /значним реаранжуванням генотипу мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл, у відповідь на вплив ідурсульфази. 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.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділи ІМЗ лікарського засобу «Особливості застосування»: <i>Інфузійні реакції</i> У пацієнтів, які отримують ідурсульфазу, можуть виникати інфузійні реакції (див. розділ «Побічні 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. 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. 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. У пацієнтів, які отримують ідурсульфазу, можуть виникати інфузійні реакції (див. розділ «Побічні 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. 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. 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. <i>Анафілактоїдні/анафілактичні реакції</i> У деяких пацієнтів, які отримували ідурсульфазу, спостерігали анафілактоїдні/анафілактичні реакції, які можуть бути небезпечними для життя, навіть після декількох років від початку лікування. Відстрочені симптоми 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
--	---

Резюме Плану управління ризиками для громадськості

ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

	для реанімації (включаючи адреналін). Тяжка або потенційно загрозна для життя гіперчутливість є протипоказанням для повторної інфузії лікарського засобу у разі, якщо гіперчутливість неможливо контролювати. Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків : Категорія відпуску. За рецептом. Додаткові заходи з мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна.
--	--

Важливий ідентифікований ризик : Імуногенність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	На основі результатів досліджень ТКТ024/ТКТ024EXT, HGT-ELA-038 та дослідження HGT-ELA-042.
Фактори ризику і групи ризику	Пацієнти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу.
Заходи щодо мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділ ІМЗ «Побічні реакції» <i>Імуногенність</i> 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. Загальний показник появи нейтралізуючих антитіл становив 24% (26 зі 107 пацієнтів). У ретроспективному аналізі імуногенності за даними досліджень ТКТ024/024EXT 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. 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. У всіх пацієнтів з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу з'явилися антитіла, і більшість з цих пацієнтів (7 з 8) також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні 3 рази поспіль. У всіх пацієнтів з генотипами фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу з'явилися антитіла, а 4 з 6 пацієнтів також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум під час 3 послідовних візитів. Пацієнти з негативними результатами тесту на антитіла належали виключно до групи з генотипом міссенс-мутації. Інші рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Категорія відпуску. За рецептом. Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена ІМЗ, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна.

Резюме Плану управління ризиками для громадськості

ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

Важливий ідентифікований ризик : Недостатня ефективність через нейтралізуючі антитіла	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Це ґрунтується на даних 5 клінічних досліджень ; ТКТ008, ТКТ018, ТКТ024, ТКТ024EXT, HGT-ELA-038 та дослідження HGT-ELA-042
Фактори ризику і групи ризику	Педіатричні пацієнти з повною делецією /значним реаранжуванням генотипу мають високу ймовірність розвитку антитіл, включаючи нейтралізуючі антитіла, у відповідь на ідурсульфазу.
Заходи щодо мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділ ІМЗ «Особливості застосування», «Побічні реакції». <i>Пацієнти з повною делецією /значним реаранжуванням генотипу</i> Діти з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу мають високу ймовірність розвитку антитіл, у тому числі нейтралізуючих антитіл у відповідь на ідурсульфазу. Пацієнти з цим генотипом, як правило, мають вищий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних з введенням інфузій, та більш пом'якшену відповідь на лікування, яку визначають за рівнем зниження показника глікозаміногліканів у сечі, розмірів печінки та об'єму селезінки порівняно з пацієнтами з міссенс-генотипом. Обстеження та лікування пацієнтів призначають індивідуально. У всіх пацієнтів з повною делецією/значним реаранжуванням генотипу з'явилися антитіла, і більшість з цих пацієнтів (7 з 8) також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла принаймні 3 рази поспіль. У всіх пацієнтів з генотипами фреймшіфт-мутації/мутації сайту сплайсингу з'явилися антитіла, а 4 з 6 пацієнтів також мали позитивний результат на нейтралізуючі антитіла мінімум під час 3 послідовних візитів. Пацієнти з негативними результатами тесту на антитіла належали виключно до групи з генотипом міссенс-мутації Інші рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Тільки рецептурні ліки . Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена ІМЗ, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна.

Відсутня інформація : Застосування серед пацієнтів літнього віку	
Заходи щодо мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділ ІМЗ лікарського засобу «Спосіб застосування та дози». <i>Пацієнти літнього віку</i>

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

	Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам віком понад 65 років відсутній. Інші рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Тільки рецептурні ліки . Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена ІМЗ, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна..
--	--

Відсутня інформація : Використання серед пацієнтів жіночої статі	
Заходи щодо мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділ ІМЗ лікарського засобу «Показання». Жінки з гетерозиготним генотипом не брали участі у клінічних випробуваннях. Інші рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Тільки рецептурні ліки . Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена ІМЗ, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна.
Відсутня інформація : застосування пацієнтам з порушенням функції печінки або нирок	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Розділ ІМЗ лікарського засобу «Спосіб застосування та дози». <i>Пацієнти з порушенням функції нирок чи печінки.</i> Клінічний досвід призначення лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок чи печінки відсутній. Інші рутинні заходи щодо мінімізації ризиків : Тільки рецептурні ліки . Додаткові заходи щодо мінімізації ризиків : Ця проблема безпеки належним чином викладена ІМЗ, тому ніяка інша додаткова мінімізація ризиків не потрібна.

II.C План розвитку після реєстрації

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:

Коротка назва дослідження:

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ЕЛАПРАЗА (ідурсульфаз) – версія 4.2

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.