

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 (рисдиплам).

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 відсутню інформацію при застосуванні ЛЗ ЕВРІСДІ (відсутня інформація).

В Інструкції для медичного застосування для ЛЗ ЕВРІСДІ наведена необхідна інформація для медичних працівників 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 показаний для лікування 5q-асоційованої спінальної м'язової атрофії (СМА) у дітей і дорослих пацієнтів.

Лікарський засіб містить рисдиплам як активну речовину та застосовується у формі розчину для перорального прийому або через зонд 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 (EMA), на сторінці для даного 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 для ЛЗ ЕВРІСДІ, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків рисдипламу.

Заходами для мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть бути:

- специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, що наведена в інструкції для медичного застосування для пацієнтів та спеціалістів системи охорони здоров'я;
- важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;
- зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;
- юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (напр. за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ, з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ризидипламу, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливими ризиками застосування ЛЗ ЕВРІСДІ є ризики, що потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких є достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням ЛЗ ЕВРІСДІ. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація з безпеки лікарського засобу, що на даний момент відсутня та потребує збору (напр. тривале застосування лікарського засобу та при застосуванні у пацієнтів віком від 1 місяця).

| Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації | |
|---|---|
| Важливі ідентифіковані ризики | Відсутні |
| Важливі потенційні ризики | <ul style="list-style-type: none"> • Ембріофетальна токсичність • Вплив на епітеліальні тканини |
| Відсутня інформація | <ul style="list-style-type: none"> • Довгострокова безпека лікування • Безпека застосування у пацієнтів віком до 1 місяця |

II.B РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

| Важливий потенційний ризик –Ембріофетальна токсичність | |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | Відповідно до механізму дії на клітинний поділ та апоптоз, застосування ризидипламу у вагітних кролиць було асоційоване з материнською токсичністю та тератогенним ефектом, при цьому рівень NOAEL становив приблизно 4-кратне перевищення середньої експозиції, рекомендованої в клінічних дослідженнях. У щурів тератогенність не виявлена при експозиції до приблизно 5-кратного рівня середньої клінічної експозиції, однак відзначена ембріофетальна токсичність, що проявлялась зниженням маси плоду та затримкою розвитку, з рівнем NOAEL, який незначно перевищує 2-кратну середню експозицію, при відсутності материнської |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | токсичності. Незважаючи на те, що тератогенність виявлена лише у кролиць при материнсько-токсичних дозах, можливість виникнення дисморфогенних ефектів ризидипламу у людини не може бути виключена. |
| Фактори ризику та групи ризику | Жінки, які зазнали впливу ризидипламу під час вагітності або протягом 1 місяця до початку вагітності. |
| Заходи з мінімізації ризику | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні • Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування в Україні • Розділ 5.3 КХЛЗ для країн ЄС «Доклінічні дані з безпеки • Розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю» «Потенційний вплив на фертильність чоловіків» Інструкції для медичного застосування в Україні <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування в Україні <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, окрім Інформації про лікарський засіб: Рецептурний статус: Ризидиплам є лікарським засобом, що підлягає відпуску лише за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження BN42833 (Дослідження з моніторингу вагітностей при застосуванні ризидипламу)</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p> |

| Важливий потенційний ризик – Вплив на епітеліальні тканини | |
|--|---|
| Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом | У хронічних токсикологічних дослідженнях на гризунах та мавпах спостерігалися несприятливі ефекти на епітеліальні тканини (шкіра, гортань, повіки та шлунково-кишковий тракт). Ці ефекти виникали протягом декількох днів або тижнів лікування, мали дозозалежний характер за ступенем тяжкості та траплялися з високою частотою. |

| | |
|--|---|
| | <p>Першим клінічним проявом у мавп була легка паракератозія при експозиції, що перевищувала більш ніж у 2,5 рази рівень експозиції, визначений для пацієнтів із СМА на вирішальній дозі. Ці зміни були зворотними після припинення прийому ризидипламу, проте зберігалися при безперервному застосуванні та погіршувалися при високих дозах, що призводило до порушення бар'єрної функції шкіри у випадках безперервного введення препарату.</p> |
| <p>Фактори ризику та групи ризику</p> | <p>Фактори ризику та групи ризику:</p> <p>Шкірні реакції, що можуть свідчити про вплив на епітеліальні тканини, у людей не спостерігалися, тому фактори ризику та групи ризику у людей не можуть бути ідентифіковані і мають бути екстрапольовані з даних доклінічних досліджень.</p> <p>Передозування є потенційним фактором ризику впливу на епітеліальні тканини, що базується на результатах доклінічних досліджень.</p> |
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p> | <p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні в Інструкції для медичного застосування в Україні</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, окрім Інформації про лікарський засіб:</p> <p>Рецептурний статус: Ризидиплам є лікарським засобом, що підлягає відпуску лише за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Відсутні</p> |
| <p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p> | <p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відкрите продовження дослідження (OLE) передбачено до 5 років лікування для всіх пацієнтів у наступних дослідженнях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p> |

| Відсутня інформація – Довгострокова безпека лікування | |
|---|---|
| <p>Заходи з мінімізації ризику</p> | <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, окрім Інформації про лікарський засіб:</p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що підлягає відпуску лише за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Відкрите продовження дослідження (OLE) передбачено до 5 років лікування для всіх пацієнтів у наступних дослідженнях:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Дослідження BP39056 (FIREFISH) • Дослідження BP39055 (SUNFISH) • Дослідження BP39054 (JEWELFISH) • Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) <p>Див. <u>розділ II.С</u> цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p> |

| Відсутня інформація – Безпека застосування у пацієнтів віком до 1 місяця | |
|--|---|
| Заходи з мінімізації ризику | <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, окрім Інформації про лікарський засіб: Рецептурний статус: Рисдиплам є лікарським засобом, що підлягає відпуску лише за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні</p> |
| Додаткові заходи з фармаконагляду | <p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження: BN44619</p> <p>Див. <u>розділ II.С</u> цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p> |

II.С ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

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

Наступні дослідження є умовами реєстраційного посвідчення.

Коротка назва дослідження: **Неінтервенційне постреєстраційне дослідження ефективності BN43428**
 Мета дослідження. Довгострокове проспективне обсерваційне дослідження з метою подальшої оцінки прогресування захворювання у пацієнтів з СМА (як до симптомів, так і з симптомами) з 1–4 копіями гена SMN2, які отримують лікування рисдипламом, у порівнянні з даними природного перебігу захворювання у нелікованих пацієнтів.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: **Дослідження BP39056 (FIREFISH) Відкрите продовження дослідження**

Мета дослідження. Продовження оцінки загальної безпеки та впливу на епітеліальні тканини у відкритій фазі продовження поточних клінічних досліджень у пацієнтів із СМА протягом 5 років лікування (тривалість дослідження 2 роки, після чого 3 роки відкритої фази продовження).

Коротка назва дослідження: **Дослідження BP39055 (SUNFISH) Відкрите продовження дослідження**

Мета дослідження. Продовження оцінки загальної безпеки та впливу на епітеліальні тканини у відкритій фазі продовження поточних клінічних досліджень у пацієнтів із СМА протягом 5 років лікування (2 роки основного дослідження, за якими слідує 3-річний період відкритої фази продовження).

Коротка назва дослідження: **Дослідження BP39054 (JEWELFISH) Відкрите продовження дослідження**

Мета дослідження. Продовження оцінки загальної безпеки та впливу на епітеліальні тканини у відкритій фазі продовження (OLE) поточних клінічних досліджень у пацієнтів із СМА протягом 5 років лікування (2 роки основного дослідження, за якими слідує 3-річна відкрита фаза продовження).

Коротка назва дослідження: **Дослідження BN40703 (RAINBOWFISH) Відкрите продовження дослідження**

Мета дослідження. Продовження оцінки загальної безпеки та впливу на епітеліальні тканини у відкритій фазі продовження (OLE) поточних клінічних досліджень у пацієнтів із СМА протягом 5 років лікування (2 роки тривалість основного дослідження, після чого 3 роки відкритої фази продовження).

Коротка назва дослідження: **Дослідження BN42833 (Спостережне дослідження вагітності при застосуванні ризидипламу)**

Мета дослідження. Збір та опис вибраних результатів вагітності (тобто живонародження, мимовільні викидні, внутрішньоутробна смерть, планові аборти та передчасні пологи) та ускладнень вагітності у жінок з СМА, які піддавалися впливу ризидипламу протягом визначеного періоду експозиції під час вагітності. Збір та опис вибраних результатів для плода/новонародженого/дитини (тобто великі та малі вроджені вади розвитку, низька маса тіла для гестаційного віку, а також післянародний ріст і розвиток) при народженні та протягом першого року життя дітей, народжених від жінок, які піддавалися впливу ризидипламу протягом визначеного періоду вагітності.

Коротка назва дослідження: **Дослідження BP42817 (Дослідження QTc)**

Мета дослідження. Оцінити вплив одноразових пероральних доз ризидипламу на інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ) (QT) та скоригований інтервал QT з урахуванням частоти серцевих скорочень (QTc) у здорових осіб.

Коротка назва дослідження: **Дослідження BN44619 (PUPFISH)**

Мета дослідження. Отримати дані з фармакокінетики та безпеки застосування лікування ризидипламом у пацієнтів із спінальною м'язовою атрофією віком до 20 днів на момент першої дози.