

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу**

### **СУБЕТТА**

(1 таблетка містить антитіла до С-кінцевого фрагмента бета-субодиниці рецептора інсуліну афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С200 – 6 мг; антитіла до ендотеліальної NO синтази афінно очищені: суміш гомеопатичних розведень С12, С30 та С200 – 6 мг)

#### **VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання**

##### **Цукровий діабет 1 типу**

Цукровий діабет 1 типу – це форма діабету, який зазвичай починається в дитячому та підлітковому віці, характеризується гострим початком і швидким розвитком виражених порушень обміну речовин в організмі. Хворі на цукровий діабет 1 типу складають 5-10 % від усіх хворих даним захворюванням. У 2000 р. у світі налічувалося 395 тис. дітей із цукровим діабетом 1 типу. У 2017 р. загальна кількість пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу у віці до 20 років зросла до 1 млн. 106 тис., із них – 586 тис. дітей (вік < 15 років), при загальній чисельності дитячого населення в світі 1,94 млрд. Щорічно близько 96 100 дітей хворіють на цукровий діабет 1 типу, при цьому найвищі показники захворюваності зафіксовані в США, Індії та Бразилії.

##### **Цукровий діабет 2 типу**

Цукровий діабет 2 типу являє собою світову проблему, яка з роками тільки зростає. За даними 1985 року діабетом у всьому світі страждало 30 мільйонів осіб. Через 15 років це число перевищило 150 мільйонів. У даний час, число хворих на діабет наближається до 400 мільйонів, половина осіб, які страждають на цукровий діабет 2 типу, знаходяться у віці між 20 і 60 роками. Діабет зараз зачіпає 7 % дорослого населення Землі. Області з найвищим поширенням – Північна Америка, де діабет є у 10,2 % дорослого населення, далі йдуть Близький Схід і Північна Африка – 9,3 %. Цукровий діабет визнаний неінфекційною епідемією ХХІ століття. Останні дані вказують на те, що основний тягар епідемії несуть на собі особи в країнах із низьким і середнім рівнем доходу, і що ця хвороба зачіпає набагато більше осіб працездатного віку, ніж вважалося раніше. Основна причина зростання хвороби – кардинальна зміна способу життя. За підрахунками статистиків, якщо ситуацію не змінювати, до 2025 року кількість хворих на цукровий діабет зросте в два рази.

##### **Порушення толерантності до глюкози**

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, до ранніх порушень вуглеводного обміну відносяться: порушена толерантність до глюкози (ПТГ), порушена глікемія натщесерце (ПГН) і поєднання ПТГ і ПГН. Останнім часом ранні порушення вуглеводного обміну об'єднують під загальним терміном «предіабет». За даними епідеміологічних досліджень, у західних країнах 8-14 % дорослого населення мають ПТГ, у 4-7 % виявлено ПГН, а поєднання цих порушень виявлено у 3-4 %. За даними Міжнародної діабетичної федерації, у світі в 2019 р. 415 мільйонів дорослого населення мали ЦД, ще у 318 мільйонів осіб відмічалися порушення толерантності до глюкози

(ПТГ), що значно підвищує ризик розвитку ЦД. Перехід предіабету в ЦД відбувається зі швидкістю 5-10 % на рік. Відомо, що серед дорослого населення число осіб із предіабетом, зокрема з ПТГ, в два рази більше в порівнянні з числом хворих на ЦД 2 типу, і за прогнозом в найближчі 20 років ця тенденція буде збережена. Враховуючи популяційні дані, припустили, що приблизно кожен десятий житель Європи має предіабет. Основними факторами ризику розвитку предіабету та його прогресування в ЦД 2 типу є: вік старше 45 років, малорухливий спосіб життя; абдомінальний (верхній) тип ожиріння, особливо морбідне ожиріння (індекс маси тіла понад 40), діабет у сімейному анамнезі, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатоз печінки; гестаційний діабет в анамнезі, синдром полікістозних яєчників, прийом антипсихотичних препаратів або антидепресантів, порушення харчової поведінки («вовчий апетит»), часті гнійничкові захворювання підшкірної клітковини (піодермія, ячмені, тощо), подагра.

В даний час препарат Субетта за показанням «порушена толерантність до глюкози» в ряді країн (в тому числі в Україні) не використовується.

### **VI.2.2 Резюме результатів лікування**

Ефективність і безпека застосування препарату Субетта в комплексній терапії хворих із цукровим діабетом 1 і 2 типів і в лікуванні пацієнтів із ПТГ підтвердили в рамках трьох клінічних досліджень, проведених за сучасними науково-медичними стандартами. У даних дослідженнях препарату Субетта брали участь більше п'ятисот осіб у віці від 18 до 70 років.

**Показання: Цукровий діабет 1 типу в якості доповнення до базис-болюсної інсулінотерапії.**

Ефективність терапії оцінювали за кількома параметрами, такими як зміна середнього значення глікованого гемоглобіну, рівня цукру крові натщесерце, показників жирового обміну (ліпідний профіль), а також оцінювали результати опитувальника, що дозволяє оцінити ступінь задоволеності пацієнта проведеним лікуванням.

Достовірно показано, що препарат Субетта, порівняно з плацебо-терапією, покращує контроль рівня цукру крові, про що свідчить зниження рівня глікованого гемоглобіну, рівня цукру крові натщесерце, нормалізації добового профілю цукру крові. На тлі лікування Субеттою не виявлено значущих змін показників ліпідного спектру та доз інсуліну по відношенню до вихідного показника у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Згідно з опитувальником задоволеності лікуванням після закінчення терапії пацієнти були задоволені змінами, що відбулися в процесі лікування цукрового діабету. Включення в комплекс інсулінотерапії препарату Субетта значно покращує контроль рівня цукру крові протягом 12 тижнів без необхідності збільшення дози інсуліну. Досягнутий рівень глікованого гемоглобіну залишається стабільним в наступні 24 тижні лікування. Безпека препарату Субетта підтверджується відсутністю впливу тривалого 36-тижневого прийому на частоту гіпоглікемій (включаючи асимптоматичні, нічні, денні), порівняно з плацебо-терапією. У ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії.

### **Показання: Цукровий діабет 2 типу в складі комплексної терапії.**

Ефективність терапії оцінювали за кількома параметрами, такими як зміна середнього значення глікованого гемоглобіну, рівня цукру крові натщесерце, показників жирового обміну (ліпідний профіль), середнє значення С-пептиду, а також оцінювали результати опитувальника, що дозволяє оцінити ступінь задоволеності пацієнта лікуванням, що проводиться.

Достовірно показано, що препарат Субетта, порівняно з плацебо-терапією, покращує контроль рівня цукру крові, про що свідчить зниження рівня глікованого гемоглобіну, рівня цукру крові натщесерце, нормалізація добового профілю цукру крові. На тлі лікування Субеттою не виявлено значущих змін показників ліпідного спектру, доз цукрознижувальних препаратів у режимі базал плюс по відношенню до вихідного показника, рівня С-пептиду крові і значення індексу маси тіла. У дослідженні згідно з опитувальником задоволеності лікуванням після закінчення терапії пацієнти були задоволені змінами, що відбулися в процесі лікування цукрового діабету. Включення Субетти в комплексну терапію цукрового діабету 2 типу в режимі базал плюс значимо покращує контроль рівня цукру крові протягом 12 тижнів без необхідності збільшення дози застосовуваних препаратів. Досягнутий рівень глікованого гемоглобіну залишається стабільним в наступні 24 тижні лікування. Безпека препарату Субетта підтверджується відсутністю впливу тривалого 36-тижневого прийому на частоту гіпоглікемій порівняно з плацебо-терапією. У ході дослідження не було зареєстровано жодного випадку тяжкої гіпоглікемії.

### **Порушення толерантності до глюкози.**

Прийом препарату Субетта протягом 12 тижнів чинить значний коригуючий вплив на чутливість інсулінових рецепторів, знижуючи тим самим інсулінорезистентність. Вже через 12 тижнів застосування Субетти 2-годинна (постнавантажувальна) глікемія відновлюється до нормального рівня у більшості осіб із ПТГ. Застосування препарату Субетта сприяє профілактиці прогресування порушень вуглеводного обміну. Слід зазначити, що більш тривале застосування препарату Субетта, ймовірно, може призводити до більш значущих результатів і довгострокових ефектів (включаючи зміну рівня глюкози плазми натщесерце і HbA1c).

Встановлено, що порушення вуглеводного обміну при ПГН і ПТГ відрізняються за механізмами розвитку. Відомо, що в реалізації ПГН основне значення має порушення секреції інсуліну і супресія глюконеогенезу в печінці. Фармакологічна активність препарату Субетта, яка полягає в сенситизації інсулінового рецептора і підвищенні чутливості клітин до інсуліну, не чинить значущого впливу на процеси секреції гормону і глюконеогенезу в печінці. У зв'язку з цим, рівень глікемії натщесерце у пацієнтів, які приймали протягом 12 тижнів досліджуваний препарат, залишався без змін, в той час як 2-годинна (постнавантажувальна) гіперглікемія піддавалася хорошій корекції (саме за рахунок зниження інсулінорезистентності).

Поряд із усуненням ПТГ у більшості пацієнтів препарат Субетта «ініціював» корекцію HbA1c. Як відомо, HbA1c є відносно «ригідним» показником, оскільки відображає рівень глікемії за попередні 3 місяці. Протягом найперших тижнів після початку прийому препарату ще не відбувалося значущої зміни 2-годинної глюкози плазми

(постпрандіальної гіперглікемії, а, отже, ПТГ). Тому піки гіперглікемії після прийому їжі в цьому початковому періоді лікування привнесли свій негативний внесок у те, що не відбулася корекція HbA1c нижче 5,7 % у більшості пацієнтів. Проте, слід зазначити, що у частини хворих ця корекція мала місце, як мінімум у 25 % пацієнтів групи Субетти значення HbA1c були нижче 5,5 %, тобто, відповідали варіанту норми.

Можливо, що застосування препарату протягом більш тривалого часу може сприяти нормалізації рівня HbA1c у більшості осіб із ПТГ, що вимагає підтвердження в ході подальших досліджень.

В даний час препарат Субетта за показанням «порушена толерантність до глюкози» в ряді країн (в тому числі в Україні) не використовується.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Клінічні дослідження препарату Субетта проводилися на популяції, в основному, європейської раси. Даних про те, що результати клінічних досліджень будуть відрізнятися в осіб інших рас, немає. Потенційно високий рівень безпеки препаратів дозволяє припускати їх безпеку у осіб старше 70 років і у осіб із порушенням функцій печінки, нирок та ін. Клінічні дослідження проведені тільки в осіб старше 18 років.

### VI.2.4 Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик 1	Що відомо	Запобіжність
Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.	Гіперчутливість можлива при застосуванні практично будь-якого лікарського засобу, в тому числі і препарату Субетта. Алергічні реакції на Субетту зустрічаються дуже рідко – поодинокі випадки при проведенні клінічних досліджень і в постреєстраційному періоді.	Запобігти реакції підвищеної індивідуальної чутливості досить важко. Можливість запобігти дані НР зростає, якщо пацієнту відомо, на які речовини у нього раніше виникали алергічні реакції, і він розповів про це лікарю.  Також існує ймовірність запобігти виникненню реакцій гіперчутливості, якщо лікар ретельно розпитує пацієнта про те, чи були в минулому у нього алергічні реакції і на які речовини, лікарські засоби вони проявлялися.  Мірою, яка може запобігти виникненню реакцій гіперчутливості, є вказівка в інструкції для медичного застосування препарату, що препарат протипоказаний пацієнтам із підвищеною індивідуальною чутливістю до компонентів препарату.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик 2	Що відомо (в тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Застосування під час вагітності та в період грудного вигодовування.	<p>Препарат Субетта вперше був зареєстрований у 2010 році.</p> <p>Препарат Субетта містить у складі надвисокі розведення діючих речовин, що передбачає досить високий рівень безпеки порівняно з іншими лікарськими засобами.</p> <p>При проведенні досліджень на тваринах не зареєстровано будь-якого негативного впливу даного лікарського засобу на репродуктивну систему: здатність до запліднення, виношування та народження здорового потомства.</p> <p>При проведенні клінічних досліджень і в постреєстраційному періоді зареєстровано дуже невелика кількість НЯ/НР.</p> <p>Компанія не має інформації про прийом препарату вагітними і годуючими грудьми жінками, в тому числі, про призначення цього препарату лікарями.</p> <p>З іншого боку, відомо, що вагітні жінки мають підвищений ризик розвитку цукрового діабету (так званий гестаційний ЦД), а також ймовірність коливань рівня цукру, якщо вагітність виникла на тлі вже наявного захворювання.</p> <p>Враховуючи потенційно високий рівень безпеки препарату Субетта, є ймовірність його призначення вагітним жінкам із ЦД для оптимізації контролю рівня цукру.</p> <p>Внаслідок того, що дані групи пацієнтів завжди є предметом особливо ретельного спостереження з точки зору безпеки, даний ризик виділений у групу потенційного ризику.</p> <p>З метою звернути увагу лікаря на дані категорії пацієнтів в інструкції для медичного застосування зазначено:</p> <p><u>Вагітність</u></p> <p>Дані про застосування препарату Субетта у вагітних жінок відсутні.</p> <p><u>Період грудного вигодовування</u></p> <p>Відомості про проникнення діючих речовин (метаболітів) у грудне молоко людини відсутні.</p>

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування особами молодше 18 років.	КД препарату Субетта проведені в осіб старше 18 років, тому дані про ефективність і безпеку застосування препарату в осіб більш молодшого віку відсутні і вік молодше 18 років у даний час є протипоказанням для застосування.

### VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Препарат Субетта має сприятливий профіль безпеки. До нього застосовні рутинні заходи з мінімізації ризиків, які вказані в інструкції для медичного застосування і ЗХЛП (SmPC). У даний момент немає необхідності для введення додаткових заходів з мінімізації ризиків для даного препарату.

### VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку

На даний момент нових клінічних досліджень не заплановано.

## VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки/зміни	Коментар
Версія 1	23.07.2018 р.	<p><b><u>Виявлені ризики</u></b></p> <p>1. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.</p> <p><b><u>Потенційні ризики</u></b></p> <p>2. Застосування під час вагітності та в період грудного вигодовування.</p> <p><b><u>Відсутня інформація</u></b></p> <p>Ні</p>	
Версія 2	28.02.2020 р.	<p><b><u>Виявлені ризики</u></b></p> <p>1. Гіперчутливість до будь-якого з компонентів препарату.</p> <p><b><u>Потенційні ризики</u></b></p> <p>1. Застосування під час вагітності та в період грудного вигодовування.</p> <p><b><u>Відсутня інформація</u></b></p> <p>2. Застосування особами молодше 18 років.</p>	<p>1. Додано ризик застосування препарату особами молодше 18 років (внесено до розділу «Відсутня інформація»). Ризик не пов'язаний із отриманням нової інформації з безпеки, пов'язаний лише з переоцінкою інструкції для медичного застосування.</p> <p>2. Актуалізовані всі розділи ПУР, де необхідно.</p>
Версія 3	20.10.2020 р.	Без змін	<p>1. Додана інформація про проведення КД – застосування ЛП Субетта при ПТГ.</p> <p>2. У додаток 2 додані проекти ІМЗ і ЗХЛП Субетти з новим показанням – порушена толерантність до глюкози.</p> <p>3. Актуалізовані всі необхідні розділи ПУР.</p>