

## **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ Бетфер®-1a ПЛЮС**

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

**Розсіяний склероз** – хронічне запальне захворювання нервової системи, при якому власні імунні клітини організму хворого атакують мієлін, «ізолюючи оболонку», котра оточує нервові волокна. До початку XXI ст. у світі було понад 2 млн хворих на розсіяний склероз, у тому числі в Україні зареєстровано понад 18 тис. таких людей. Це захворювання в Україні зустрічається в 30 осіб на кожні 100 тисяч населення [Віничук С.М. та ін. Поширеність розсіяного склерозу в різних регіонах України. Особливості перебігу та лікування. Укр. мед. часопис. – 2000.- № 6. – С. 51-54].

**Демієлінізуючі захворювання** — хвороби нервової системи, при яких пошкоджується оболонка нейронів. Це пошкодження погіршує провідність сигналів в уражених нервах. У свою чергу, зниження провідності викликає зниження чутливості, рухової активності, сприйняття тощо — залежно від рівня й локалізації ураження. Частота демієлінізуючих захворювань відрізняється в залежності від розладу. Зустрічається з частотою 8 випадків на 1 млн. людей [Leake J.A. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr. Infect. Dis.* 2004. J. 23 (8): 756–64].

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

БЕТФЕР 1a ПЛЮС, порошок для розчину для ін'єкцій – це засіб, що містить білок інтерферон – це речовина, що виділяється клітинами організму людини у відповідь на вторгнення чужорідних мікробів, таких як віруси, деякі паразити та ракові клітини.

У проведеному Власником реєстраційного посвідчення клінічному дослідженні серед 24 пацієнтів показана виразна дія препарату БЕТФЕР 1a ПЛЮС, порошок для розчину для ін'єкцій при лікуванні ремітуючого рецидивуючого розсіяного склерозу. За період лікування відзначена позитивна динаміка у 29,2% пацієнтів, стабілізація процесу у 50,0% пацієнтів і збільшення кількості та площі вогнищ демієлінізації у 20,8 % пацієнтів. При цьому в групі випробуваних відзначено зменшення показника шкали інвалідизації [Відкрите дослідження з оцінки ефективності та переносимості препарату Бетфер-1a ПЛЮС, порошок для розчину для ін'єкцій у флаконах, виробництва ПрАТ «БІОФАРМА» у пацієнтів із ремітуючим рецидивуючим розсіяним склерозом. Харків., 2016]. У проведеному клінічному дослідженні серед 436 пацієнтів показана виразна дія інтерферону бета-1a при лікуванні вторинно-прогресуючого розсіяного склерозу яка проявлялася в зменшенні на 33% кількості рецидивів [Cohen J.A. et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002;59(5):679-687].

### **VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Власник реєстраційного посвідчення не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування препарату за наступних умов:

- Застосування у дітей.

Власником реєстраційного посвідчення не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

**VI.2.4 Резюме проблем безпеки  
ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Попереджуваність</b>
<i>Реакції підвищеної чутливості, наприклад алергія (Підвищена чутливість до будь-якого компоненту препарату)</i>	При застосуванні препарату можливий розвиток алергічних реакцій.	Якщо у Вас існує підвищена чутливість до компонентів препарату, Вам не можна приймати цей засіб.
<i>Тяжкі шкірні реакції, що супроводжуються утворенням пухирів та злізанням шкіри (Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз)</i>	При застосуванні препарату можливий розвиток тяжких шкірних реакцій, що супроводжуються утворенням пухирів та відшаровуванням шкіри і можуть призвести до смерті.	Якщо у Вас з'явився шкірний висип, свербіж та інші алергічні прояви, Вам слід негайно відмінити прийом цього засобу.
<i>Захворювання, при якому людина тривалий час почувається пригнічено, втрачає інтерес до занять, а також думки про самогубство (Депресія та суїцидальні думки)</i>	Застосування препарату може призвести до депресії та думок про самогубство.	Хворі з проявами депресії повинні знаходитися під наглядом лікаря. При необхідності прийом препарату слід відмінити.
<i>Ураження печінки лікарським препаратом (Гепатотоксичність)</i>	При застосуванні препарату можливе серйозне ураження печінки, у тому числі із летальним наслідком.	Хворі, у яких спостерігаються нудота, блювання, втомлюваність, темний колір сечі, повинні припинити прийом препарату.
<i>Захворювання щитоподібної залози</i>	Цей засіб здатний викликати зниження або пригнічення роботи щитовидної залози (гіпотиреоз або гіпертиреоз).	У пацієнтів з існуючим захворюванням щитовидної залози потрібно регулярно перевіряти функцію цього органу.
<i>Захворювання, при яких утворюються тромби в судинах, та розвивається розпад червоних кров'яних клітин (ТТП/ГУС (тромботична тромбоцитопенічна пурпура / гемолітичний уремічний синдром))</i>	Застосування препарату може призвести до розвитку захворювань при яких утворюються тромби в судинах, та розвивається розпад червоних кров'яних клітин (тромботична тромбоцитопенічна пурпура/гемолітичний уремічний синдром), у тому числі із летальним наслідком.	Хворі, у яких спостерігаються підвищення тиску крові, зниження кількості червоних кров'яних клітин, а також ураження нирок повинні припинити прийом препарату.
<i>Судинні захворювання сітківки</i>	Цей засіб здатний викликати судинні захворювання сітківки.	Якщо у Вас є порушення зору, препарат може погіршити ваш стан.
<i>Судоми</i>	Застосування препарату може призвести до розвитку судом.	Якщо пацієнт схильний до судом, препарат слід

		призначати з обережністю, щоб запобігти судомним нападам.
--	--	---

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Тяжкі інфекції</i>	Цей засіб здатний викликати інфекції дихальних шляхів.
<i>Злоякісні новоутворення</i>	За даними Australian Public Assessment Report for interferon beta-1a (Rebif), 10.10.2013 ризик «Злоякісні новоутворення» віднесено до важливих потенційних ризиків. Однак, причинно-наслідковий зв'язок не встановлено [AusPAR Rebif, Interferon beta-1a. 2013]. В SPC лікарського засобу (AVONEX 30 micrograms/0.5 ml solution for injection) відсутні застереження, щодо даного потенційного ризику, тому застереження не було внесене в Інструкцію для медичного застосування та SPC ЛС БЕТФЕР 1a ПЛЮС, порошок для розчину для ін'єкцій.
<i>Токсичний вплив на серце (Кардіотоксичність)</i>	Застосування препарату може призвести до токсичного впливу на серце.
<i>Захворювання сполучної тканини, внаслідок ураженням органів імунною системою (Системний червоний вовчак)</i>	Застосування препарату може призвести до захворювання сполучної тканини, внаслідок ураженням органів імунною системою (системний червоний вовчак).
<i>Утворення організмом особливих білків проти препарату (Утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a)</i>	У відповідь на введення препарату іноді можуть вироблятися спеціальні білки імунної системи, що зв'язуються із препаратом (антитіла). Це має наслідком зниження дії препарату.
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	На основі даних отриманих з досліджень на тваринах, що описані у літературі, застосування лікарського засобу у вагітних та жінок, які годують груддю - протипоказане.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування у дітей</i>	Препарат не слід призначати дітям.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

**ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Утворення організмом особливих білків проти препарату (Утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a)**

**Заходи з мінімізації ризику:** «Утворення організмом особливих білків проти препарату (Утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a)».

**Мета й обґрунтування:** Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a.

### **Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків**

**Ключові моменти:**

1. Підготовка та узгодження листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з Регуляторним органом.
2. Публікація листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників за регіонами.
4. Розповсюдження листів-звернень безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

**Мета й обґрунтування:**

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

**Пропоновані заходи:**

Затвердити та розповсюдити лист-звернення до медичних та фармацевтичних працівників, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

### **VI.2.6 План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)**

Власником реєстраційного посвідчення пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a» у післяреєстраційному періоді

<b>Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)</b>	<b>Мета</b>	<b>Досліджувана проблема безпеки</b>	<b>Статус (планується, розпочато)</b>	<b>Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)</b>
<b>Підготовка листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу імуногенності у відповідь на введення інтерферону бета-1a</b>	Виявлення та ефективна мінімізація ризику утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a	Утворення нейтралізуючих антитіл до інтерферону бета-1a	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

(Dear healthcare professional letter)				
---------------------------------------	--	--	--	--

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

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	18/09/2020	-	-
1.1	06/04/2021	-	<p>На підставі листа ДЕЦ МОЗ України, а також у зв'язку з оновленням Інструкції для медичного застосування внесено зміни в такі частини:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина I. Загальна інформація.</li> <li>• Частина II Специфікація з безпеки. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Модуль CV. Післяреєстраційний досвід.</li> <li>– Модуль CVII. Ідентифіковані та потенційні ризики.</li> <li>– Модуль CVIII Резюме проблем безпеки.</li> </ul> </li> <li>• Частина V. Заходи з мінімізації ризиків.</li> <li>• Частина VI Резюме плану управління ризиками.</li> <li>• Частина VII Додатки. Додаток 2; Додаток 3 та Додаток 12.</li> </ul>
		Застосування у період вагітності або годування груддю	Ризик «Застосування у період вагітності або годування груддю» перенесено з відсутньої інформації до важливих потенційних ризиків.
1.2	31/05/2021	-	<p>На підставі листа ДЕЦ МОЗ України, а також у зв'язку з оновленням Інструкції для медичного застосування внесено зміни в такі частини:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина V. Заходи з мінімізації ризиків.</li> <li>• Частина VI Резюме плану управління ризиками.</li> <li>• Частина VII Додатки. Додаток 2.</li> </ul>
1.3	15.07.2021	-	<p>На підставі листа ДЕЦ МОЗ України, а також у зв'язку з оновленням Інструкції для медичного застосування внесено зміни в такі частини:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Частина I Загальна інформація. Адміністративні дані</li> <li>• Частина V. Заходи з мінімізації ризиків.</li> <li>• Частина VI Резюме плану управління ризиками.</li> <li>• Частина VII Додатки. Додаток 2.</li> </ul>

