

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування: Лікарський засіб показаний для лікування дорослих з рецидивуючими формами розсіяного склерозу, в тому числі клінічно ізольованого синдрому, рецидивно-ремісивної хвороби та активної вторинно-прогресуючої хвороби.

Розсіяний склероз (РС) — хронічне запальне захворювання центральної нервової системи, при якому власні імунні клітини організму хворого атакують мієлін (оболонку нервових волокон). Рецидивно-ремітуючий РС характеризується непередбачуваними загостреннями, за якими йдуть періоди відносно спокійної ремісії без будь-яких нових ознак активності захворювання. Неврологічні порушення, що з'являються під час загострень, можуть зникати або залишати наслідки, які з'являються приблизно у 40 % випадків і стають тим вірогідніше, чим довше людина хворіє.

В світі РС хворіють більше 2,5 мільйонів чоловік (приблизно 30 випадків на 100 000 осіб), динаміка дуже різна у різних регіонах. В Африці рівень становить менше 0,5 випадків на 100 000 осіб, тоді як у Південно-Східній Африці - 2,8 випадки на 100 000 осіб; 8,3 випадків на 100 000 осіб в Америці та 80 випадків на 100 000 осіб в Європі. У деяких регіонах Північної Європи більше 200 випадків на 100 000 осіб. Найчастіше РС починається між 20 і 40 роками, однак він може розвиватися в будь-якому віці в період від 15 до 60 років, дещо частіше хворіють жінки. У дітей РС зустрічається рідко.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

В дослідженнях DEFINE і CONFIRM взяло участь 2651 пацієнтів 18-55 років з рецидивно-ремісивним розсіяним склерозом (PPC), які приймали плацебо або диметилфумарат (ДМФ) протягом 2 років. Спостерігалось зменшення середньорічної частоти загострень на 49% (DEFINE- на 53% і 48%, CONFIRM - на 44 і 51% відповідно); в обох випадках зі зниженням ризику розвитку рецидиву на 43 і 47% відповідно, зниженням ризику прогресування інвалідизації, підтвердженої протягом 12 тижнів, на 32% і 30% і ризику прогресування інвалідизації, підтвердженої протягом 24 тижнів на 29% і 32% відповідно, в порівнянні з плацебо. В пацієнтів, яким виконувалось МРТ головного мозку, застосування ДМФ призвело до зниження середньої кількості нових/зростаючих в розмірі вогнищ на 78 і 73%, активних контрастних вогнищ на 83 і 70% і середнього числа нових вогнищ («чорних дірок») на 65 і 64% відповідно в порівнянні з плацебо.¹

¹Fernández Ó, Giovannoni G, Fox RJ, Gold R, Phillips JT, Potts J, Okwuokenye M, Marantz JL. Efficacy and Safety of Delayed-release Dimethyl Fumarate for Relapsing-remitting Multiple Sclerosis in Prior Interferon Users: An Integrated Analysis of DEFINE and CONFIRM. Clin Ther. 2017 Aug;39(8):1671-1679. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.06.012. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28751099

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Клінічний досвід застосування у період вагітності та годування груддю відсутній.

Відсутній досвід застосування препарату дітям.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)	Були повідомлення про розвиток ПМЛ при застосуванні диметилфумарату та інших лікарських засобів, що містять фумарат. ПМЛ – це супутня інфекція, викликана вірусом, яка може призвести до тяжкої інвалідності або до летального наслідку. Симптоми ПМЛ можуть бути схожі на симптоми рецидиву розсіяного склерозу, вони різноманітні, наростають протягом кількох днів або тижнів і включають прогресуючу слабкість в одній стороні тіла або скутість кінцівок, нечіткість зору, зміни в мисленні, порушення пам'яті та орієнтації, що призводить до зміни особистості.	Рекомендується робити повний аналіз крові перед початком терапії диметилфумаратом та регулярно під час лікування. При перших симптомах, що вказують на ПМЛ, застосування лікарського засобу слід припинити і провести відповідні діагностичні дослідження.
Зменшення кількості лейкоцитів і лімфоцитів	У пацієнтів, які отримують диметилфумарат, може розвинутися тяжка тривала лімфопенія. Вплив диметилфумарату не вивчали у пацієнтів, які на початок застосування препарату мали знижену кількість лімфоцитів, тому при лікуванні цих пацієнтів	Перед початком лікування диметилфумаратом слід зробити повний аналіз крові, включаючи кількість лімфоцитів. Якщо встановлено, що кількість лімфоцитів нижче норми, ретельна оцінка можливих причин повинна бути завершена до початку лікування

	слід дотримуватися обережності.	диметилфумаратом. Після початку терапії кожні 3 місяці повинен проводитися повний аналіз крові, включаючи кількість лімфоцитів.
Медикаментозне ураження печінки	Застосування диметилфумарату може викликати індуковане лікарськими засобами пошкодження печінки, включаючи підвищення рівня ферментів печінки (≥ 3 верхньої межі норми) і підвищення загального рівня білірубину (≥ 2 верхньої межі норми). Порушення функції печінки може виникати одразу після застосування препарату, через кілька тижнів або пізніше. Зникнення побічних реакцій спостерігалось після припинення лікування диметилфумаратом.	Рекомендується проводити оцінку сироваткових амінотрансфераз (наприклад, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)) і рівня загального білірубину до початку лікування диметилфумаратом та під час лікування, згідно з клінічними показаннями.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Серйозні та опортуністичні інфекції (крім ПМЛ та герпес зостер)	В клінічних дослідженнях було виявлено, що частота випадків інфекцій (60 % порівняно із 58 %) і випадків серйозних інфекцій (2 % порівняно із 2 %) була схожа у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат та плацебо відповідно. Якщо у пацієнта розвинулася серйозна інфекція, слід припинити застосування препарату. Пацієнти, які застосовують диметилфумарат, повинні повідомляти лікаря про симптоми інфекції. Пацієнти із серйозними інфекціями не повинні починати лікування диметилфумаратом, поки інфекції не будуть вилікувані.
Злоякісні утворення	В доклінічних дослідженнях спостерігалися аденоми нирок і карциноми нирок гризунів. З огляду всіх наявних

	<p>даних, жодних доказів причинно-наслідкового зв'язку між диметилфумаратом та розвитком злоякісних пухлин не виявлено, а типи та частота злоякісних утворень, про які повідомлялося у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, є такими, що спостерігаються у загальній популяції.</p>
Вплив на вагітність	<p>Дані про застосування диметилфумарату у вагітних жінок відсутні. У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Диметилфумарат не рекомендується застосовувати вагітним жінкам, а також жінкам дітородного віку, які не застосовують відповідну контрацепцію. Препарат можна призначати під час вагітності тільки у разі крайньої необхідності, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.</p>
Взаємодія з нефротоксичними ліками, що призводить до ниркової токсичності	<p>Одночасна терапія диметилфумарату з нефротоксичними лікарськими засобами (такими як аміноглікозиди, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби або літій) може збільшити потенціал побічних реакцій з боку нирок та сечовидільної системи.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Довгострокова ефективність і безпека	Механізм терапевтичної дії диметилфумарату при розсіяному склерозі до кінця не вивчено. У пацієнтів, які отримували лікування диметилфумаратом, найчастіше виникали такі побічні реакції, як припливи та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, нудота, біль у животі, біль у верхній частині живота). Припливи та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту частіше розвиваються на початку терапії (в основному, протягом першого місяця). У пацієнтів ці симптоми можуть періодично виникати і протягом всього періоду лікування. Найчастішими побічними реакціями, що призводили до відміни лікування (частота >1 %) у пацієнтів, які застосовували диметилфумарат, були припливи (3 %) та побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (4 %).
Профіль безпеки у пацієнтів старше 55 років	У клінічних дослідженнях диметилфумарату брало участь обмежене число пацієнтів віком від 55 років. Також у дослідження не було включено достатню кількість пацієнтів віком від 65 років для того, щоб зробити висновки про відмінності в переносимості препарату літніми і молодими пацієнтами. З огляду на механізм дії діючої речовини, з теоретичної точки зору, немає достатніх підстав для зміни дози препарату при застосуванні його літнім пацієнтам.
Профіль безпеки у пацієнтів з нирковою недостатністю	Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів з нирковою недостатністю. Ґрунтуючись на даних клінічних фармакологічних досліджень, коригування дози у цієї категорії пацієнтів не потрібне. Лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю потрібно проводити з обережністю.
Профіль безпеки у пацієнтів з печінковою недостатністю	Диметилфумарат не досліджувався у пацієнтів з печінковою недостатністю. Ґрунтуючись на даних клінічних фармакологічних досліджень, коригування дози у цієї категорії пацієнтів не потрібне. Лікування пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю потрібно проводити з обережністю.

Профіль безпеки у пацієнтів з важкою активною хворобою ШКТ	Диметилфумарат не досліджували у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в період вираженого загострення, тому слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів. Лікування диметилфумаратом слід починати поступово, щоб зменшити ризик виникнення припливів та побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту.
Підвищений ризик інфікування у пацієнтів, які одночасно приймають протипухлинну або імуносупресивну терапію	Не проводилося досліджень застосування диметилфумарату в комбінації з протипухлинними або імуносупресивними препаратами, тому при їх одночасному застосуванні слід проявляти обережність.

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

Для лікарських засобів ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-120 та ДИМЕТИЛФУМАРАТ-МІЛІ-240 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, а також цей препарат передбачає додатковий захід з мінімізації одного важливого ризику, а саме розповсюдження інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам щодо ризику розвитку мультифокальної лейкоенцефалопатії на тлі легкої форми лімфопенії при застосуванні диметилфумарату.

Інші ризики не передбачають додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано, оскільки були відсутні умови проведення досліджень при отриманні реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовано (перший ПУР).