

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**  
для лікарського засобу  
**ФУМАРОКС**  
(капсули з модифікованим вивільненням по 120 мг або 240 мг)  
(Dimethyl fumarate)

## **VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**

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

#### **Рецидивуючий ремісійний розсіяний склероз**

Розсіяний склероз (РС) є хронічним запальним імуноопосередкованим захворюванням центральної нервової системи (ЦНС) і найбільш поширеною причиною неврологічної інвалідності у молодих людей. РС характеризується непередбачуваними епізодами запалення ЦНС, так званими рецидивами, які призводять до пошкоджень мієлінових оболонок, олігодендроцитів, нервових клітин та аксонів. Клінічні фенотипи можна розділити на чотири категорії: клінічно ізольований синдром (КІС), рецидивуючий РС (РРРС), вторинно-прогресуючий РС (ВПРС) і первинно-прогресуючий РС (ППРС). Рецидивуючий ремітуючий розсіяний склероз (РРРС) є найпоширенішим типом захворювання та часто визначає початкову фазу захворювання для більшості пацієнтів. Без відповідного лікування більш ніж у половини всіх пацієнтів з РРРС розвивається вторинно-прогресуюча форма РС.

РС вражає приблизно 2,3 мільйона людей у всьому світі з великими розбіжностями в поширеності для окремих країн. У 70% випадків захворювання починається у віці 20-40 років, тоді як жінки хворіють в 2,5 рази частіше, ніж чоловіки.

*Ohlmeier C, Gothe H, Haas J, Osowski U, Weinhold C, Blauwitz S, Schmedt N, Galetzka W, Berkemeier F, Tackenberg B, Stangel M. Epidemiology, characteristics and treatment of patients with relapsing remitting multiple sclerosis and incidence of high disease activity: Real world evidence based on German claims data. PloS one. 2020 May 1;15(5):e0231846.*

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

#### **Рецидивуючий ремісійний розсіяний склероз**

У двох дослідженнях DEFINE та CONFIRM, в яких взяли участь 2651 пацієнт, порівнювали диметилфумарат, який приймали два або три рази на день, з плацебо у пацієнтів із РРРС. Крім того, у дослідженні CONFIRM третя група пацієнтів отримувала глатирамеру ацетат. Загальні результати мета-аналізу показали, що диметилфумарат (в обох дозах), який призначають пацієнтам із РРРС, є безпечним і статистично значно ефективнішим, ніж плацебо, у зниженні частки пацієнтів, у яких через 2 роки стався рецидив, швидкості прогресування інвалідності і середньої кількості уражень, що посилюють гадоліній, через 2 роки. Порівняння диметилфумарату та глатирамеру ацетату показало, що аналізований агент потенційно може бути більш ефективним при лікуванні РРРС.

*Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A. The effectiveness of dimethyl fumarate monotherapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Current Neuropharmacology. 2014 May 1;12(3):256-68.*

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

Безпеку та ефективність диметилфумарату у дітей та підлітків віком до 10 років ще не встановлено.

## VI.2.4. Резюме проблем безпеки

### Важливі ідентифіковані ризики

| Ризик | Що відомо   | Запобіжні заходи  |
|-------|---|---|
| ПМЛ   | <p>Загальним проявом у всіх підтверджених випадках ПМЛ у пацієнтів, які отримували лікування диметилфумаратом, на сьогоднішній день була спостережувана помірна та тяжка тривала лімфопенія. Тому вважається, що у пацієнтів, які отримували диметилфумарат, тривала помірна та тяжка лімфопенія є фактором ризику.</p> | <p>Лікування препаратом не слід розпочинати пацієнтам із тяжкою лімфопенією (кількість лімфоцитів <math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{л}</math>).</p> <p>Після початку терапії кожні 3 місяці потрібно проводити загальний аналіз крові, включаючи визначення кількості лімфоцитів.</p> <p>Потрібне ретельне спостереження за пацієнтами з лімфопенією через підвищений ризик розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) та дотримання таких рекомендованих заходів:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Пацієнтам із кількістю лімфоцитів <math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{л}</math>, що зберігається протягом більше 6 місяців, слід розглянути питання про необхідність переривання застосування лікарського засобу.</li><li>• Пацієнтам зі стійким помірним зниженням абсолютної кількості лімфоцитів <math>\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}</math> та <math>&lt; 0,8 \times 10^9/\text{л}</math>, що зберігається протягом більше 6 місяців, слід повторно оцінити співвідношення користь/ризик лікування диметилфумаратом.</li></ul> <p>МРТ можна розглядати як частину посиленого нагляду за станом пацієнтів із підвищеним ризиком виникнення прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). У разі клінічної підозри на ПМЛ слід негайно провести МРТ з діагностичною метою.</p> |

| Ризик                                       | Що відомо   | Запобіжні заходи   |
|---|---|--|
| Зниження кількості лейкоцитів та лімфоцитів | Аналіз даних клінічних досліджень свідчить про те, що пацієнтів із ризиком розвитку тяжкої тривалої лімфопенії можна виявити на ранніх стадіях у підгрупі суб'єктів, у яких послідовна кількість лімфоцитів становить $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом більше 6 місяців (приблизно 2% популяції дослідження). У більшості суб'єктів у цій субпопуляції, які відносяться до групи ризику розвитку тяжкої тривалої лімфопенії, як правило, кількість лімфоцитів спочатку становила $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ , зокрема, протягом перших 6–12 місяців лікування диметилфумаратом.  | Пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря, якщо вони підозрюють, що мають серйозну інфекцію                          |
| Медикаментозне ураження печінки             | У плацебоконтрольованих дослідженнях спостерігалось підвищення рівня печінкових трансаміназ. У більшості пацієнтів підвищення рівня печінкових трансаміназ не перевищувало верхню межу норми (ВМН) більше ніж у 3 рази. Підвищення активності АЛТ (аланінамінотрансферази) і АСТ (аспартатамінотрансферази) у 3 і більше разів порівняно з ВМН зафіксовано відповідно у 5 % і 2 % пацієнтів, які отримували плацебо, і у 6 % і 2 % пацієнтів, які отримували диметилфумарат.<br><br>В плацебоконтрольованих дослідженнях підвищення рівня трансаміназ у $\geq 3$ рази від ВМН із супутнім підвищенням загального білірубіну у $> 2$ рази ВМН не спостерігалось. | У разі підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ) в сироватці крові пацієнтам рекомендується негайно звернутися до лікаря. |

**Важливі потенційні ризики:**

| Ризик  | Відомі дані (у тому числі причини вважати цей ризик потенційним)  |
|--|---|
| Серйозні та опортуністичні інфекції (відмінні від ПМЛ та оперізуючого герпесу) | Диметилфумарат був пов'язаний з ризиком тяжкої тривалої лімфопенії приблизно у 2 % основної популяції клінічних досліджень, що теоретично може призвести до підвищення ризику серйозної та опортуністичної інфекції.<br><br>Однак на сьогоднішній день частота серйозних інфекцій (за винятком ПМЛ та оперізуючого герпесу) є подібною у пацієнтів, які отримували плацебо, та пацієнтів, які отримували диметилфумарат. Тому, за |

| <b>Ризик</b>  | <b>Відомі дані (у тому числі причини вважати цей ризик потенційним)</b>   |
|---|---|
|   | винятком інфекції ПМЛ, жодних доказів наявності підвищеного ризику інших серйозних або опортуністичних інфекцій не було.  |
| Злоякісні новоутворення   | У 2-річних дослідженнях канцерогенності на гризунах диметилфумарату спостерігали аденоми ниркових каналців та карциноми, які були пов'язані із загостренням вікової нефропатії, характерної для гризунів. Нefропатія, що спостерігається у старіючих гризунів, не має зв'язку з людиною і оскільки. У клінічних дослідженнях диметилфумарат не був пов'язаний з підвищеним ризиком сечових або ниркових подій, ці доклінічні дані представляють відносно низький ризик для людей. |
| Вплив на результат вагітності   | Дані про застосування диметилфумарату у вагітних жінок відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Диметилфумарат не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам репродуктивного віку, які не використовують відповідні засоби контрацепції. Диметилфумарат можна застосовувати під час вагітності лише у разі явної необхідності та якщо потенційна користь виправдовує потенційний ризик для плода.                        |
| Взаємодія з нефротоксичними лікарськими засобами, що призводять до ниркової токсичності | Результати аналізу підгруп у плацебо-контрольованих дослідженнях показують наявність підвищеної частоти НЯ з боку нирок та сечовивідних шляхів (насамперед, протеїнурії) у пацієнтів, які одночасно приймали потенційно нефротоксичні препарати (ПНП), порівняно з тими пацієнтами, які не отримували потенційно нефротоксичних препаратів.   |

### Відсутня інформація:

| <b>Ризик</b>   | <b>Що відомо</b>   |
|--|--|
| Довгострокова ефективність та безпека                                  | Дані відсутні  |
| Профіль безпеки у пацієнтів віком старше 55 років.                     | Клінічні дослідження диметилфумарату мали обмежене використання препарату у пацієнтів віком старше 55 років          |
| Профіль безпеки у пацієнтів з нирковою недостатністю                   | Пацієнтам рекомендується повідомити медичному працівнику, якщо вони мають серйозне захворювання нирок.               |
| Профіль безпеки у пацієнтів з печінковою недостатністю                 | Пацієнтам рекомендується повідомити медичному працівнику, якщо вони мають серйозне захворювання печінки.             |
| Профіль безпеки у пацієнтів з тяжким захворюванням ЖКТ в активній фазі | Пацієнтам рекомендується повідомити медичному працівнику, якщо вони мають серйозне захворювання шлунку та кишечника. |

| <b>Ризик</b>  | <b>Що відомо</b>   |
|---|--|
| Підвищений ризик інфекції у пацієнтів, які одночасно застосовують протипухлинні або імуносупресивні засоби. | Пацієнтам рекомендується повідомити медичному працівнику, якщо вони приймають лікарські засоби, які впливають на імунну систему організму. |

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

Для будь-якого лікарського засобу створено Коротку характеристику лікарського засобу (SmPC), в якій для лікарів, фармацевтів та інших медичних працівників представлено детальний опис способу використання лікарського засобу, ризики та заходи з їх мінімізації. Інформація стосовно цих проблем безпеки міститься у відповідних розділах Інструкції з медичного застосування. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як стандартні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має будь-яких особливих умов та обмежень щодо безпечного та ефективного застосування (додаткові заходи з мінімізації ризиків).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків представлені нижче:

#### **Рідкісна інфекція головного мозку, спричинена вірусом JCV (Джона Каннінгема) (ПМЛ - прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія)**

##### **Мета та обґрунтування:**

Пацієнти та медичні працівники повинні розуміти ризик прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії та процедури, пов'язані з відповідним управлінням цим ризиком, щоб мінімізувати його виникнення та тяжкість.

##### **Пропонована дія:**

ДНРС (Інформаційний лист-звернення до спеціалістів системи охорони здоров'я / Пряме спілкування з медичними працівниками) перед запуском препарату.

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

Поточні або заплановані дослідження безпеки та ефективності лікарського засобу диметилфумарату у післяреєстраційному періоді відсутні.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками протягом часу**

| <b>№ Версії</b> | <b>Дата підписання</b> | <b>Зміни</b>   |
|-----------------|------------------------|--|
| 0.3             | 15-09-2022             | Відповідно до коментарів, отриманих від уповноваженого органу, ПУР було оновлено у відповідності зі змінами, внесеними до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу/короткої характеристики ЛЗ (SmPC).<br>Відповідно, частини I, V та VI ПУР були оновлені. |

|     |            |  |
|-----|------------|--|
| 0.2 | 01-08-2022 | Відповідно до коментарів, отриманих від уповноваженого органу, додаткові заходи з мінімізації ризику (ДНРС) були включені для проблеми безпеки «Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія». ПУР було оновлено, щоб відобразити зміни відповідно до оновленої Інструкції для медичного застосування ЛЗ/короткої характеристики ЛЗ (SmPC). Відповідно, частини I, II, III, V, VI та VII ПУР були оновлені. |
| 0.1 | 08-11-2021 | Початкове версія   |