

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**ТЕКАФУМ,
капсули гастрорезистентні тверді по 120 мг та 240 мг
(Диметилфумарат)****VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання****Показання: Рецидивуючий розсіяний склероз**

Розсіяний склероз (РС) – складна хронічна хвороба, що вражає зорові нерви, головний та спинний мозок, призводить до серйозних порушень й інвалідності. Достеменно поки невідомо, чому виникає розсіяний склероз. Водночас виявлення проблеми на ранніх стадіях запобігає загостренням і сповільнює прогресування хвороби.

Близько 2,5 млн у світі: близько 630 тис в Європі та 400 тис в США. Кількість людей з РС станом на 2010 рік становила 2-2,5 мільйони (приблизно 30 випадків на 100 000 осіб) у світі, і динаміка була дуже різною у різних регіонах. За оцінками це захворювання призвело до 18 000 смертей 2009 року. В Африці рівень становив менше 0,5 випадку на 100 000 осіб, тоді як у Південно-Східній Африці він становив 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. Рівні перевищили 200 випадків на 100 000 осіб у деяких регіонах у Північній Європі. Кількість нових випадків, що розвивалися за рік, становить приблизно 2,5 випадку на 100 000 осіб.

В Україні налічується близько 21 тис. пацієнтів із РС, і цей показник збільшується у середньому на 1000-1200 осіб щороку. До того ж 88% людей з діагнозом РС мають статус інвалідності, а 68% з них не мають можливості працювати або навчатися, а частка пацієнтів із РС, які мають першу групу інвалідності в Україні, в 1,7 раза вища, ніж у країнах ЄС, де показник інвалідності через РС не перевищує 30-40%.

Зазвичай, хоча і не завжди, симптоми розсіяного склерозу розвиваються у 20-40 років. Жінки хворіють в 2-3 рази частіше ніж чоловіки.

Фактори ризику: вірусні інфекції, аутоімунні захворювання, спадкова схильність, захворювання судин, північна країна проживання, ожиріння.

Основні методи лікування: гормони, імуноглобуліни, інтерферони.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У багатоцентровому рандомізованому плацебо контрольованому клінічному дослідженні фази III DEFINE вивчалась ефективність та безпека терапії диметилфумаратом (ДМФ), брали участь 1234 пацієнта із 28 країн. ДМФ застосовували в дозі 240 мг 2 рази (1 група) і 3 рази (2 група) на добу. Термін спостереження склав 2 роки. Середньорічна частота загострень через 2 роки була 0,17 і 0,19 в групах застосування ДМФ 2 і 3 рази на добу відповідно і 0,36 в групі плацебо. Відносне зниження частоти загострень дорівнювало 53 і 48% в 1-й і 2-й групах відповідно в порівнянні з плацебо.

Крім того, зазначалося значне поліпшення за радіологічними даними: зниження числа активних вогнищ на 90 і 73%, нових і збільшившихся вогнищ - на 85 і 74%, ризику розвитку нових «чорних дірок» - на 72 і 63% для режимів дозування 240 мг 2 рази (1 група) і 3 рази (2 група) на добу відповідно. На тлі застосування ДМФ в обох групах відзначено зменшення розвитку атрофічних змін в головному мозку на 21% в порівнянні з плацебо. Частка пацієнтів, які відповідають критеріям NEDA, склала 28% при прийомі ДМФ 2 рази на добу. Важливо відзначити, що прийом ДМФ не знижував, а в ряді случаїв поліпшував якість життя пацієнтів, яке визначається за опитувальником SF-36. Спектр побічних явищ становив: гіперемія шкіри, шлунково-кишкові розлади, біль у верхній частині живота. При дослідженні крові відзначалося зниження кількості лімфоцитів і підвищення рівня

печеночних ферментів, в більшості випадків незначна. Таким чином, обидва режими дозування ДМФ продемонстрували явну перевагу в порівнянні з плацебо при сприятливому профілі безпеки.

У відкритому неконтрольованому 8-річному розширеному дослідженні (ENDORSE) взяли участь 1736 пацієнтів з РС із досліджень (DEFINE та CONFIRM). Основна мета дослідження полягала в оцінці довгострокової безпеки диметилфумарату у пацієнтів із РС. З 1736 пацієнтів приблизно половина (909, 52%) лікувалися протягом 6 років і більше. 501 пацієнт безперервно приймав диметилфумарат у дозі 240 мг двічі на день у всіх 3 дослідженнях, а 249 пацієнтів, які раніше отримували плацебо у дослідженнях DEFINE та CONFIRM; лікування у дозі 240 мг двічі на день отримували у дослідженні ENDORSE. Пацієнти, які отримували лікування двічі на день безперервно, лікувалися до 12 років.

Під час дослідження ENDORSE у половини всіх пацієнтів, які приймали диметилфумарат у дозі 240 мг двічі на день, не було рецидивів. Для пацієнтів, які безперервно отримували лікування двічі на день у всіх 3 дослідженнях, скоригована середньорічна частота рецидивів склала (СЧР) 0,187 (95% ДІ: 0,156, 0,224) у дослідженнях DEFINE та CONFIRM 0,141 (95% ДІ: 0,119, 0,167). Для пацієнтів, які раніше отримували плацебо, скоригована СЧР знизилася з 0,330 (95% ДІ: 0,266, 0,408) у дослідженнях DEFINE та CONFIRM, до 0,149 (95% ДІ: 0,116, 0,190) у дослідженні ENDORSE.

У дослідженні ENDORSE у більшості пацієнтів (>75%) не було підтвердженого прогресування інвалідності (вимірюється як стійке прогресування інвалідності протягом 6 місяців). Об'єднані результати трьох досліджень показали, що пацієнти, які отримували терапію диметилфумаратом, мали стабільні та низькі показники підтвердженого прогресування інвалідності з невеликим збільшенням середнього балу за шкалою EDSS за ENDORSE. Оцінки MPT (до 6-го року, включаючи 752 пацієнти, які раніше були включені в групу MPT-досліджень DEFINE і CONFIRM), показали, що більшість пацієнтів (приблизно 90%) не мали вогнищ, що підсилюють Gd. За 6 років щорічне скориговане середнє число нових або нещодавно збільшених вогнищ T2 та нових T1 залишалося низьким.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо:

1. *Тривалості ефективності і безпеки;*
2. *Профілю безпеки у пацієнтів старше 55 років;*
3. *Профілю безпеки у пацієнтів із захворюванням нирок середнього та важкого ступеня тяжкості;*
4. *Профілю безпеки у пацієнтів з порушенням функції печінки;*
5. *Профілю безпеки у пацієнтів із тяжкими, активними захворюваннями шлунково-кишкового тракту;*
6. *Підвищеного ризику інфікування пацієнтів, які приймають одночасно протипухлинну або імуносупресивну терапію.*

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпеки застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в проекті інструкції для медичного застосування.

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

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p><i>Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)</i></p>	<p>Випадки ПМЛ спостерігалися при застосуванні диметилфумарату та інших лікарських засобів, що містять фумарати, на тлі лімфопенії (кількість лімфоцитів нижче НМН). Тривала середня і тяжка лімфопенія збільшує ризик ПМЛ при застосуванні диметилфумарату, проте цей ризик не можна виключати у пацієнтів з легкою лімфопенією. ПМЛ може виникнути тільки при наявності інфекції JCV. Більшість підтверджених випадків ПМЛ при застосуванні диметилфумарату виникали у пацієнтів з проведеним попереднім імуномодулюючим лікуванням.</p>	<p>У разі клінічної підозри на ПМЛ слід негайно провести МРТ з діагностичною метою. При появі перших ознак або симптомів, що вказують на ПМЛ, слід утриматися від прийому диметилфумарату і провести відповідні діагностичні дослідження, включаючи визначення ДНК JCV у спинномозковій рідині (СМР) методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР).</p>
<p><i>Зниження кількості лейкоцитів і лімфоцитів</i></p>	<p>У III фазі дослідження у пацієнтів із розсіяним склерозом після лікування диметилфумаратом спостерігалось зниження середньої кількості лімфоцитів (у середньому приблизно на 30 % від їх початкового значення протягом першого року з подальшим досягненням плато).</p>	<p>Перед початком лікування диметилфумаратом необхідно зробити поточний загальний аналіз крові, включно з рівнем лімфоцитів. Якщо встановлено, що кількість лімфоцитів нижче норми, перед початком лікування диметилфумаратом слід провести ретельну оцінку можливих причин. Після початку терапії кожні 3 місяці необхідно проводити загальний аналіз крові, включно з рівнем лімфоцитів. У пацієнтів з кількістю лімфоцитів $<0,5 \times 10^9/л$, що триває протягом більше 6 місяців слід розглянути необхідність переривання застосування лікарського засобу. Якщо лікування триває, незважаючи на постійну кількість лімфоцитів</p>

		<0,5x10 ⁹ /л, потрібне ретельне спостереження. Підрахунок числа лімфоцитів слід здійснювати регулярно до нормалізації показника. Після нормалізації кількості лімфоцитів і за відсутності альтернативних варіантів лікування рішення про відновлення лікування диметилфумаратом після припинення лікування, повинні ґрунтуватися на клінічній оцінці.
<i>Медикаментозне ураження печінки</i>	Застосування диметилфумарату може викликати індуковане лікарськими засобами пошкодження печінки, включаючи підвищення рівня ферментів печінки (≥3 верхньої межі норми (ВМН)) і підвищення загального рівня білірубину (≥2 верхньої межі норми). Порушення функції печінки може виникати одразу після застосування препарату, через кілька тижнів або пізніше.	Необхідно припинити застосування диметилфумарату.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<i>Серйозні та опортуністичні інфекції (крім ПМЛ та оперізуючого герпесу)</i>	У III фазі плацебо-контрольованих досліджень 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. Живі вакцини можуть підвищувати ризик інфекційних захворювань, тому не повинні застосовуватися пацієнтам, які отримують диметилфумарат, за винятком випадків, коли потенційна користь вакцинації перевищує ризик її проведення. Пацієнти, які отримують диметилфумарат, повинні повідомляти лікаря про симптоми інфекцій. Пацієнти із серйозними інфекціями не повинні починати лікування диметилфумаратом, поки інфекції не будуть вилікувані.
<i>Злоякісні новоутворення</i>	Дослідження канцерогенності диметилфумарату проводилися на мишах і щурах протягом 2 років. Виявлено вплив диметилфумарату на захворюваність

	<p>нирково-каналцевою карциномою та аденомою клітин Лейдіга яєчка. Даних щодо даного для ризику для людини немає.</p> <p>Інформація щодо ризику виникнення злоякісних новоутворень, зокрема нирково-каналцевої карциноми та аденоми клітин Лейдіга яєчка не внесена в проєкту інструкції для медичного застосування ЛЗ Текафум.</p> <p>Планується проводити моніторинг літературних даних щодо даного ризику.</p>
<i>Вплив на вагітність</i>	<p>Доступний помірний обсяг даних про вагітних жінок (від 300 до 1000 результатів вагітності), заснований на реєстрі вагітностей та постмаркетингових спонтанних повідомленнях.</p> <p>У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Бажано не використовувати лікарський засіб Текафум під час вагітності. Препарат можна призначати під час вагітності тільки у разі крайньої необхідності, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.</p>
<i>Взаємодія з нефротоксичними засобами, що призводить до порушення функції нирок</i>	<p>Супутня терапія нефротоксичними лікарськими засобами (такими як аміноглікозиди, діуретики, нестероїдні протизапальні засоби, літій) збільшує ймовірність побічних реакцій з боку нирок (наприклад, протеїнурії у пацієнтів, які приймають диметилфумарат).</p>
<i>Токсичність</i>	<p>Дія диметилфумарату на таких ранніх термінах вагітності не вказує на вади розвитку або фето/неонатальну токсичність порівняно із загальною популяцією. Ризик тривалої дії диметилфумарату або дії на пізніших стадіях вагітності невідомі.</p> <p>У дослідженнях на тваринах виявлено репродуктивну токсичність. Бажано не використовувати лікарський засіб Текафум під час вагітності. Препарат можна призначати під час вагітності тільки у разі крайньої необхідності, коли потенційна користь для матері перевищує можливий ризик для плода.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Тривала ефективність і безпека</i>	<p>Дія диметилфумарату на таких ранніх термінах вагітності не вказує на вади розвитку або фето/неонатальну токсичність порівняно із загальною популяцією. Ризик тривалої дії диметилфумарату або дії на пізніших стадіях вагітності невідомі.</p>
<i>Профіль безпеки у пацієнтів старше 55 років</i>	<p>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</p>

	застосуванні його літнім пацієнтам.
<i>Профіль безпеки у пацієнтів із захворюванням нирок середнього та важкого ступеня тяжкості</i>	Диметилфумарат не досліджували у пацієнтів з тяжкою нирковою або печінковою недостатністю, тому слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів. Грунтуючись на даних клінічних фармакологічних досліджень, коригування дози у цієї категорії пацієнтів не потрібне.
<i>Профіль безпеки у пацієнтів з порушенням функції печінки</i>	Під час застосування диметелфумарату слід уникати одночасного застосування інших похідних фумарової кислоти (для зовнішнього або системного застосування). Слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів.
<i>Профіль безпеки у пацієнтів із тяжкими, активними захворюваннями шлунково-кишкового тракту</i>	Диметилфумарат не досліджували у пацієнтів з захворюваннями шлунково-кишкового тракту в період вираженого загострення, тому слід обережно застосовувати лікарський засіб у цієї групи пацієнтів.
<i>Підвищений ризик інфікування пацієнтів, які приймають одночасно протипухлинну або імуносупресивну терапію</i>	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 ЛЗ Текафум, капсули гастрорезистентні тверді по 120 мг та 240 мг є інструкція для медичного застосування, яка містить 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 – Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)

Заходи з мінімізації ризику: «Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ)».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація виникнення ризику Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження інформаційного листа-повідомлення для медичних працівників з Регуляторним органом.
2. Публікація інформаційного листа-повідомлення для медичних працівників на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого інформаційного листа-повідомлення для медичних працівників за регіонами.
4. Розповсюдження інформаційного листа-повідомлення 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 виникнення прогеруючої мультифокальної лейкоенцифалопатії та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити інформаційний лист-повідомлення для медичних 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)

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Прогресуюча мультифокальна лейкоенцифалопатія (ПМЛ)».

Дослідження/Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка, розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику прогресуючої мультифокальної лейкоенцифалопатії при застосуванні ЛЗ Текафум. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії ТОВ «БУСТ ФАРМА»	Мінімізація ризику розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцифалопатії при застосуванні диметилфумарату (Текафум)	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцифалопатія	Планується	Заплановано надання звіту в черговому РОЗБ, але не раніше ніж через 1 рік після оприлюднення навчальних матеріалів.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР – відсутні.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
-	-	-	-
0.2	15.04.2024		Оновлено розділи ПУР відповідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування.