

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### ФІНГОЛІМОД-ВІСТА, капсули по 0,5 мг (Фінголімод)

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

**Показання:** Високоактивний рецидивуючий розсіяний склероз.

Розсіяний склероз - захворювання, при якому імунна система руйнує захисну оболонку нервів; порушується пересування, координація, чутливість, зір. Характерні загострення (рецидиви). Захворюваність: близько 2,5 млн у світі: близько 630 тис в Європі та 400 тис в США. В Україні – близько 20 тис. Поширеність: 83 випадки на 100 000. Найбільше в Північній Європі, Північній Америці, Австралії – 100 на 100 000. Майже не хворіють у тропічних країнах. Щорічна захворюваність у Європі — 4,3 випадка на 100 000. В Україні – 28-90 на 100 000, переважають західні і північні регіони. Демографічні дані: переважно 20–40 років. Жінки хворіють у 2–4 рази частіше. Супутні захворювання: захворювання щитовидної залози, цукровий діабет, спадкові захворювання, судинні захворювання. 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

Клінічна ефективність фінголімод продемонстрована в 2 великих міжнародних рандомізованих дослідженнях - TRANSFORMS і FREEDOMS.

В обох дослідженнях показано, що Фінголімод значно скорочує частоту загострень РС як в порівнянні з інтерфероном (на 52 %), так і з плацебо (на 54 %). У дослідженні TRANSFORMS показано, що число загострень, які потребували застосування кортикостероїдної пульс-терапії без госпіталізації, на тлі фінголімоду скоротилося на 52% в порівнянні з інтерфероном, а важких загострень, які потребували стаціонарного лікування - на 71%. Зменшилася й кількість пацієнтів з неповним відновленням після чергового загострення. На тлі застосування фінголімодом збільшилося число пацієнтів, у яких за час дослідження не було зафіксовано жодного загострення. Фінголімод помітно знижував частоту загострень навіть у тих пацієнтів, які до включення в дослідження отримували будь-яку імуномодулюючу терапію: в дослідженні TRANSFORMS - на 52 %, а в дослідженні FREEDOMS - на 46%. Це свідчить про те, що при недостатній ефективності препарату першого ряду перевод пацієнта на фінголімод впливає позитивно.

Дослідження FREEDOMS показало, що ризик підтвердженого прогресування РС (наростання інвалідизації) протягом 3 міс. знизився на 30%, а протягом 6 міс. - на 37% (на тлі прийому 0,5 мг препарату).

Значне зниження активності запального процесу при застосуванні фінголімоду підтверджено даними МРТ. Результати дворічного дослідження FREEDOMS показали, що число нових або вогнищ, що збільшуються в розмірах, в T2-режимі знизилася на 74%, а число вогнищ, що накопичують контраст в T1-режимі (що свідчить про порушення гематоенцефалічного бар'єру) - на 82%. При цьому кращий результат досягається при початковому призначенні фінголімоду, ніж при переході на нього після застосування інтерферону.

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

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ФІНГОЛІМОД-ВІСТА капсули по 0,5 мг, а саме:

- Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток).

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

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

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Брадiаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози</p>	<p>Фінголімод спричиняє тимчасове зниження частоти серцевих скорочень і затримку атріовентрикулярної (сповільнення або блокування провідності з передсердь до шлуночків серця) провідності на початку лікування. Максимальне зниження частоти серцевих скорочень спостерігається протягом перших 6 годин після прийому дози. При продовженні застосування препарату частота серцевих скорочень повертається до початкової протягом 1 місяця. Патологічні зміни провідності найчастіше тимчасові та асимптомні.</p> <p>Брадикардія, як правило, безсимптомна, але може виникати симптоми легкої або помірної тяжкості, включаючи артеріальну гіпотензію, запаморочення, слабкість і/або відчуття серцебиття, що зникають протягом перших 24 годин після початку лікування.</p>	<p>Ці зміни зазвичай не вимагають проведення лікування і зникають протягом перших 24 годин при продовженні лікування. У разі необхідності зниження частоти серцевих скорочень, індуковане фінголімодом, можна припинити парентеральним введенням атропіну або ізопреналіну.</p> <p>Аномалії провідності, як правило, не потребують лікування і вжиття заходів протягом перших 24 годин лікування. До застосування препарату та наприкінці 6-годинного періоду після прийому першої дози всім пацієнтам слід зробити електрокардіограму та виміряти АТ. Рекомендується спостереження за всіма пацієнтами з погодинним вимірюванням частоти пульсу та артеріального тиску протягом 6 годин для виявлення симптомів брадикардії. Рекомендовано тривалий (у реальному часі) ЕКГ-моніторинг протягом цього 6-годинного періоду.</p> <p>У разі розвитку симптомів післядозової брадiаритмії, слід призначити належне лікування та проводити спостереження за пацієнтом до зникнення симптомів. Якщо є необхідність медикаментозного втручання у період спостереження після першого прийому препарату, слід проводити моніторинг протягом ночі в умовах медичного закладу.</p> <p>Через ризик розвитку серйозних порушень серцевого ритму препарат Фінголімод-Віста протипоказано призначати пацієнтам з атріовентрикулярною блокадою другого ступеня (тип Мобітца II) чи вище, синдромом слабкості синусового вузла або пацієнтам зі значним</p>

		<p>подовженням інтервалу QT (QTc&gt;470 мс (жінки) або &gt;450 мс (чоловіки)). Оскільки пацієнти з ішемічною хворобою серця (в тому числі зі стенокардією), порушенням мозкового кровообігу, інфарктом міокарда в анамнезі, застійною серцевою недостатністю, зупинкою серця в анамнезі, неконтрольованою гіпертензією або тяжким апное уві сні, що не лікувалися, можуть погано переносити виражену брадикардію, призначати їм препарат Фінголімод-Віста протипоказано.</p>
Підвищення трансаміназ печінки.	<p>Підвищення рівнів трансаміназ відзначалося в будь-який час протягом лікування, хоча в більшості випадків спостерігалось протягом перших 12 місяців. Підвищені рівні трансаміназ у сироватці крові повертаються до нормальних приблизно протягом 2 місяців після припинення лікування фінголімодом. Симптомами, що свідчать про порушення функції печінки, такими як нудота, блювання, біль в абдомінальній ділянці, стомлюваність, анорексія або жовтяниця та/або чорна сеча невідомої етіології.</p>	<p>Фінголімод не слід застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю, та застосовувати з обережністю пацієнтам з легкими і середньої тяжкості порушеннями функції печінки.</p> <p>Останні (тобто отримані протягом останніх 6 місяців) результати аналізів з визначення рівнів трансаміназ і білірубину повинні бути в наявності до початку лікування препаратом Фінголімод-Віста. При відсутності клінічних симптомів слід проводити моніторинг активності печінкових трансаміназ протягом 1, 3, 6, 9 і 12 місяців лікування і потім періодично. Якщо рівні печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів перевищують норму, слід ввести більш частий моніторинг, що включає вимірювання вмісту білірубину та лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові. При повторному підтвердженні підвищених рівнів печінкових трансаміназ більш ніж в 5 разів порівняно з нормою лікування препаратом Фінголімод-Віста слід припинити та відновити тільки у разі нормалізації рівнів трансаміназ.</p>
Макулярний набряк.	<p>Повідомлялося про розвиток макулярного набряку при прийомі фінголімоду з або без виникнення симптомів з боку органів зору (розмите зображення, спотворення зображення, підвищена чутливість до світла, циклічне зниження гостроти зору в</p>	<p>Пацієнту необхідно негайно повідомити лікаря про виникнення порушень зору.</p> <p>Через 3-4 місяці після початку лікування рекомендується проведення офтальмологічного обстеження.</p> <p>Якщо в будь-який час протягом лікування пацієнти повідомляють про виникнення порушень зору, слід</p>

	<p>певний час доби (частіше вранці)). Макулярний набряк в більшості випадків спостерігався протягом перших 3-4 місяців лікування. У пацієнтів з увеїтом в анамнезі, а також у пацієнтів з цукровим діабетом ризик розвитку макулярного набряку підвищений.</p>	<p>виконати обстеження очного дна, включаючи макулу.</p>
<p>Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною віспою (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибова інфекція].</p>	<p>Дія препарату Фінголімод-Віста на імунну систему може підвищити ризик розвитку інфекцій, у тому числі опортуністичних (визваних условно-патогенними вірусами та мікроорганізмами). У пацієнтів, яких лікували фінголімодом дуже часто спостерігались інфекції, спричинені вірусом грипу, синусит; часто – інфекції, спричинені вірусом герпесу, бронхіт, висівкоподібний лишай; нечасто – пневмонія. Вакцинація може бути менш ефективною протягом лікування препаратом Фінголімод-Віста, а також протягом 2-х місяців після закінчення лікування. Застосування живих атенуйованих вакцин може призводити до ризику виникнення інфекцій і тому не рекомендоване.</p>	<p>Пацієнтам слід повідомляти лікаря про симптоми інфекційних захворювань. Слід застосовувати ефективні методи діагностики та лікування для пацієнтів із симптомами інфекційного захворювання, що виникло під час лікування. У разі розвитку серйозного інфекційного захворювання необхіднорозглянути тимчасове припинення застосування препарату Фінголімод-Віста, а також перед відновленням терапії слід провести оцінку співвідношення користь-ризик. Препарат протипоказан пацієнтам: з синдромом імунодефіциту, із підвищеним ризиком опортуністичних інфекцій, у тому числі пацієнтам із ослабленим імунітетом, які отримують імуносупресивну терапію, або пацієнтам із ослабленим імунітетом до терапії, а також при тяжких гострих інфекціях, активних хронічних інфекціях (гепатитах, туберкульозі).</p>
<p>Репродуктивна токсичність.</p>	<p>У дослідженнях на тваринах продемонстровано репродуктивну токсичність, включаючи загибель плода і вади органів, зокрема загальний артеріальний стовбур та дефект міжшлуночкової перегородки. Крім того, рецептор, на який впливає фінголімод, бере участь у формуванні судин протягом ембріогенезу. Оскільки виведення фінголімоду з організму з моменту припинення лікування займає близько двох</p>	<p>Перед початком лікування препаратом Фінголімод-Віста лікар повинен інформувати жінок репродуктивного віку про серйозний ризик для плода та необхідність ефективної контрацепції під час лікування препаратом. Перед початком лікування жінкам репродуктивного віку слід отримати негативний результат тесту на вагітність. Під час лікування жінкам не слід вагітніти, рекомендується застосування ефективної контрацепції. Якщо жінка завагітніла під час прийому препарату Фінголімод-Віста, рекомендується припинити застосування препарату.</p>

	місяців, потенційний ризик для плода може зберігатися, тому застосування контрацепції слід продовжувати протягом цього періоду.	
Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак).	Фіксувалися випадки базально-клітинної карциноми (БКК) у пацієнтів, які отримували препарат Фінголімод-Віста.	Рекомендується посилене спостереження щодо виникнення уражень шкіри, а також медична оцінка шкіри на початку лікування, принаймні через один рік, а потім щонайменше 1 раз на рік, беручи до уваги клінічну оцінку. У разі виявлення підозрілих уражень пацієнта необхідно направити до дерматолога.
Судоми.	У педіатричному дослідженні випадки судом були зареєстровані у 5,6% пацієнтів.	Заявник планує проводити моніторинг доступних літературних джерел щодо випадків прояву судом при застосуванні фінголімоду.
Лімфома.	Були випадки розвитку лімфом різних видів у клінічних дослідженнях та при постмаркетинговому застосуванні, включаючи летальний випадок В-клітинної лімфоми, позитивної на вірус Епштейна-Барр (EBV). В клінічних дослідженнях імовірність виникнення лімфоми (В-клітин та Т-клітин) була вищою, ніж очікувалась у загальній популяції.	В текст інструкції внесена відповідна інформація, стосовно можливості виникнення даного ризику.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Інші злоякісні новоутворення.	Фінголімод має імуносивну дію, яка збільшує ризик розвитку лімфом та інших злоякісних новоутворень.

### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток)	Безпека та ефективність застосування препарату Фінголімод-Віста дітям до 10 років) не встановлені. Наявних даних немає. Існують обмежені дані застосування лікарського засобу дітям віком від 10 до 12 років.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що 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 додаткові заходи з мінімізації ризиків.  
Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

**ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ:**

1. *Брадiаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.*
2. *Підвищення трансаміназ печінки.*
3. *Макулярний набряк.*
4. *Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною вісною (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибкова інфекція].*
5. *Репродуктивна токсичність.*
6. *Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак).*
7. *Судоми.*
8. *Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток).*

Заходи з мінімізації ризиків.
Мета й обґрунтування: <i>Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризиків при застосуванні лікарського засобу.</i>
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків Ключові моменти: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Підготовка та узгодження чек-листа для лікаря з Регуляторним органом.</li> <li>2. Публікація чек-листа для лікаря на сайті Регуляторного органу.</li> <li>3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого чек-листа для лікаря за регіонами.</li> <li>4. Розповсюдження чек-листа для лікаря безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.</li> <li>5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.</li> <li>6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.</li> </ol>
Мета й обґрунтування: Фахівці охорони здоров'я повинні розуміти виявлені ризики та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цими ризиками, для того, щоб мінімізувати їх виникнення і тяжкість.
Пропоновані заходи: Затвердити та розповсюдити чек-лист для лікаря та лист-звернення для медичних працівників, що містить основну інформацію про ризики та дії, що необхідно застосувати у разі їх виявлення.

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

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризиків.

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Брадiаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію,	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту

		ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози		
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Підвищення трансаміназ печінки.	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Макулярний набряк.	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною віспою (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибкова інфекція].	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря та листа-звернення для медичних працівників з приводу ризику, та листа-звернення для медичних працівників, та листа-звернення до пацієнток з приводу впливу та ризиків застосування лікарського засобу, задля уникнення вагітності.	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Репродуктивна токсичність.	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак)	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Судоми	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту
Підготовка та розповсюдження чек-листа для лікаря з приводу ризику	Виявлення та ефективна мінімізація ризику	Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток.	Планується	2026 р. – заплановано надання звіту

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар						
0.1	16.04.19	–	Перший ПУР, змін не було.						
1.0	13.12.23	<p>Зміни у проблемах з безпеки були:</p> <p><b>БУЛО:</b></p> <p>Перелік проблем безпеки, що було затверджено при реєстрації лікарського засобу:</p> <table border="1"> <tr> <td>Важливі ідентифіковані ризики</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Брадикардитія (включаючи дефекти провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</li> <li>Гіпертензія.</li> <li>Підвищення трансаміназ печінки.</li> <li>Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES).</li> <li>Макулярний набряк.</li> <li>Інфекції.</li> <li>Лейкопенія та лімфопенія.</li> <li>Репродуктивна токсичність.</li> <li>Бронхоконстрикція.</li> <li>Вірусні інфекції Varicella-Zoster.</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td>Важливі потенційні ризики</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Рак шкіри.</li> <li>Явища, подібні до гострого дисемінованого енцефаломієліту (ГДЕМ).</li> <li>Лімфома.</li> <li>Інші злоякісні новоутворення.</li> <li>Тромбоемболічні ускладнення.</li> <li>Подовження інтервалу QT.</li> <li>Судоми.</li> <li>Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).</li> <li>Вірусні інфекції герпесу, крім VZV.</li> <li>Використання не за показаннями.</li> <li>Набряк легенів.</li> <li>Вплив на функцію нирок.</li> <li>Атиповий рецидив РС.</li> <li>Гемофагоцитарний синдром.</li> <li>Гіперчутливість.</li> <li>Взаємодія з кетоконазолом.</li> <li>Взаємодія з карбамазепіном.</li> <li>Взаємодія з бета-блокаторами.</li> <li>Взаємодія з антиаритмічними лікарськими засобами класу Ia а III класу.</li> </ol> </td> </tr> <tr> <td>Відсутня інформація</td> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>Пацієнти літнього віку.</li> <li>Педіатричні пацієнти.</li> <li>Вагітність та годування груддю.</li> <li>Пацієнти з цукровим діабетом.</li> <li>Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, включаючи підвищений інтервал QTc, неконтрольовану гіпертензію; пацієнти з ризиком брадикардії, пацієнти, які можуть погано переносити виражену брадикардію; пацієнти з атріовентрикулярною блокадою II ступеня типу Мобітц II або синдромом слабкості синусового вузла; пацієнти з зупинкою серця в анамнезі, цереброваскулярними захворюваннями та тяжким апное уві сні.</li> </ol> </td> </tr> </table>	Важливі ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>Брадикардитія (включаючи дефекти провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</li> <li>Гіпертензія.</li> <li>Підвищення трансаміназ печінки.</li> <li>Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES).</li> <li>Макулярний набряк.</li> <li>Інфекції.</li> <li>Лейкопенія та лімфопенія.</li> <li>Репродуктивна токсичність.</li> <li>Бронхоконстрикція.</li> <li>Вірусні інфекції Varicella-Zoster.</li> </ol>	Важливі потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>Рак шкіри.</li> <li>Явища, подібні до гострого дисемінованого енцефаломієліту (ГДЕМ).</li> <li>Лімфома.</li> <li>Інші злоякісні новоутворення.</li> <li>Тромбоемболічні ускладнення.</li> <li>Подовження інтервалу QT.</li> <li>Судоми.</li> <li>Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).</li> <li>Вірусні інфекції герпесу, крім VZV.</li> <li>Використання не за показаннями.</li> <li>Набряк легенів.</li> <li>Вплив на функцію нирок.</li> <li>Атиповий рецидив РС.</li> <li>Гемофагоцитарний синдром.</li> <li>Гіперчутливість.</li> <li>Взаємодія з кетоконазолом.</li> <li>Взаємодія з карбамазепіном.</li> <li>Взаємодія з бета-блокаторами.</li> <li>Взаємодія з антиаритмічними лікарськими засобами класу Ia а III класу.</li> </ol>	Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> <li>Пацієнти літнього віку.</li> <li>Педіатричні пацієнти.</li> <li>Вагітність та годування груддю.</li> <li>Пацієнти з цукровим діабетом.</li> <li>Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, включаючи підвищений інтервал QTc, неконтрольовану гіпертензію; пацієнти з ризиком брадикардії, пацієнти, які можуть погано переносити виражену брадикардію; пацієнти з атріовентрикулярною блокадою II ступеня типу Мобітц II або синдромом слабкості синусового вузла; пацієнти з зупинкою серця в анамнезі, цереброваскулярними захворюваннями та тяжким апное уві сні.</li> </ol>	<p>Оновлено проект тексту інструкції, у зв'язку з чим оновлено всі відповідним чином пов'язані розділи ПУР, а саме:</p> <p>ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані.</p> <p>Модуль CV. Післяреєстраційний досвід.</p> <p>Модуль CVII. Ідентифіковані та потенційні ризики.</p> <p>Модуль CVIII. Ідентифіковані та потенційні ризики.</p> <p>Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки.</p> <p>ЧАСТИНА III. План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження з безпеки).</p> <p>ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків).</p> <p>ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками.</p> <p>ЧАСТИНА VII. Додатки.</p> <p>Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.</p> <p>Додаток 3. Міжнародний реєстраційний статус лікарського засобу.</p> <p>Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для медичних працівників та пацієнтів</p> <p>Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані</p>
Важливі ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>Брадикардитія (включаючи дефекти провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</li> <li>Гіпертензія.</li> <li>Підвищення трансаміназ печінки.</li> <li>Синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES).</li> <li>Макулярний набряк.</li> <li>Інфекції.</li> <li>Лейкопенія та лімфопенія.</li> <li>Репродуктивна токсичність.</li> <li>Бронхоконстрикція.</li> <li>Вірусні інфекції Varicella-Zoster.</li> </ol>								
Важливі потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>Рак шкіри.</li> <li>Явища, подібні до гострого дисемінованого енцефаломієліту (ГДЕМ).</li> <li>Лімфома.</li> <li>Інші злоякісні новоутворення.</li> <li>Тромбоемболічні ускладнення.</li> <li>Подовження інтервалу QT.</li> <li>Судоми.</li> <li>Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ).</li> <li>Вірусні інфекції герпесу, крім VZV.</li> <li>Використання не за показаннями.</li> <li>Набряк легенів.</li> <li>Вплив на функцію нирок.</li> <li>Атиповий рецидив РС.</li> <li>Гемофагоцитарний синдром.</li> <li>Гіперчутливість.</li> <li>Взаємодія з кетоконазолом.</li> <li>Взаємодія з карбамазепіном.</li> <li>Взаємодія з бета-блокаторами.</li> <li>Взаємодія з антиаритмічними лікарськими засобами класу Ia а III класу.</li> </ol>								
Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> <li>Пацієнти літнього віку.</li> <li>Педіатричні пацієнти.</li> <li>Вагітність та годування груддю.</li> <li>Пацієнти з цукровим діабетом.</li> <li>Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями, включаючи підвищений інтервал QTc, неконтрольовану гіпертензію; пацієнти з ризиком брадикардії, пацієнти, які можуть погано переносити виражену брадикардію; пацієнти з атріовентрикулярною блокадою II ступеня типу Мобітц II або синдромом слабкості синусового вузла; пацієнти з зупинкою серця в анамнезі, цереброваскулярними захворюваннями та тяжким апное уві сні.</li> </ol>								



		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="408 197 552 421"></td> <td data-bbox="552 197 1042 421"> <p>35. Ризик <i>серцево-судинних захворювань/смерті в тривалому періоді.</i></p> <p>36. Ризик <i>злоякісних новоутворень у тривалому періоді.</i></p> <p>37. <i>Нез'ясована смерть.</i></p> <p>38. <i>Перехід з іншого препарату, що модифікує захворювання.</i></p> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="408 421 1042 1003"> <p>* Основні проблеми безпеки відповідають інформації щодо ризиків на діючу речовину фінголімод в Assessment report for Gilenya 25 April 2014 EMA/195551/2014 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (див Додаток 12).</p> <p>СТАЛО: Оновлений перелік проблем безпеки, що виявлено та узгоджено згідно: Під час підготовки та проведення процедури перереєстрації, Заявником було оновлено перелік проблем з безпеки, що пов'язані із ЛЗ ФІНГОЛІМОД-ВІСТА капсули по 0,5 мг та узгоджено їх, згідно оригінального лікарського засобу, Gilenya® EU Safety Risk Management Plan, версії 19.1</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1003 523 1503">Важлив і ідентифіковані ризики</td> <td data-bbox="523 1003 1042 1503"> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Брадіаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</i></li> <li>2. <i>Підвищення трансаміназ печінки.</i></li> <li>3. <i>Макулярний набряк.</i></li> <li>4. <i>Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною вісною (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибкова інфекція].</i></li> <li>5. <i>Репродуктивна токсичність.</i></li> <li>6. <i>Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак).</i></li> <li>7. <i>Судоми</i></li> <li>8. <i>Лімфома.</i></li> </ol> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1503 523 1637">Важлив і потенційні ризики</td> <td data-bbox="523 1503 1042 1637"> <ol style="list-style-type: none"> <li>9. <i>Інші злоякісні новоутворення.</i></li> </ol> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1637 523 1749">Відсутня інформація</td> <td data-bbox="523 1637 1042 1749"> <ol style="list-style-type: none"> <li>10. <i>Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток).</i></li> </ol> </td> </tr> </table>		<p>35. Ризик <i>серцево-судинних захворювань/смерті в тривалому періоді.</i></p> <p>36. Ризик <i>злоякісних новоутворень у тривалому періоді.</i></p> <p>37. <i>Нез'ясована смерть.</i></p> <p>38. <i>Перехід з іншого препарату, що модифікує захворювання.</i></p>	<p>* Основні проблеми безпеки відповідають інформації щодо ризиків на діючу речовину фінголімод в Assessment report for Gilenya 25 April 2014 EMA/195551/2014 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (див Додаток 12).</p> <p>СТАЛО: Оновлений перелік проблем безпеки, що виявлено та узгоджено згідно: Під час підготовки та проведення процедури перереєстрації, Заявником було оновлено перелік проблем з безпеки, що пов'язані із ЛЗ ФІНГОЛІМОД-ВІСТА капсули по 0,5 мг та узгоджено їх, згідно оригінального лікарського засобу, Gilenya® EU Safety Risk Management Plan, версії 19.1</p>		Важлив і ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Брадіаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</i></li> <li>2. <i>Підвищення трансаміназ печінки.</i></li> <li>3. <i>Макулярний набряк.</i></li> <li>4. <i>Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною вісною (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибкова інфекція].</i></li> <li>5. <i>Репродуктивна токсичність.</i></li> <li>6. <i>Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак).</i></li> <li>7. <i>Судоми</i></li> <li>8. <i>Лімфома.</i></li> </ol>	Важлив і потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>9. <i>Інші злоякісні новоутворення.</i></li> </ol>	Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. <i>Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток).</i></li> </ol>	
	<p>35. Ризик <i>серцево-судинних захворювань/смерті в тривалому періоді.</i></p> <p>36. Ризик <i>злоякісних новоутворень у тривалому періоді.</i></p> <p>37. <i>Нез'ясована смерть.</i></p> <p>38. <i>Перехід з іншого препарату, що модифікує захворювання.</i></p>												
<p>* Основні проблеми безпеки відповідають інформації щодо ризиків на діючу речовину фінголімод в Assessment report for Gilenya 25 April 2014 EMA/195551/2014 <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/gilenya-h-c-2202-ii-0021-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (див Додаток 12).</p> <p>СТАЛО: Оновлений перелік проблем безпеки, що виявлено та узгоджено згідно: Під час підготовки та проведення процедури перереєстрації, Заявником було оновлено перелік проблем з безпеки, що пов'язані із ЛЗ ФІНГОЛІМОД-ВІСТА капсули по 0,5 мг та узгоджено їх, згідно оригінального лікарського засобу, Gilenya® EU Safety Risk Management Plan, версії 19.1</p>													
Важлив і ідентифіковані ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Брадіаритмія (включаючи порушення провідності та брадикардію, ускладнену гіпотензією), що виникає після першої дози.</i></li> <li>2. <i>Підвищення трансаміназ печінки.</i></li> <li>3. <i>Макулярний набряк.</i></li> <li>4. <i>Інфекції, включаючи опортуністичні інфекції [прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія (ПМЛ), інфекції, викликані вітряною вісною (VZV), герпетичні вірусні інфекції, крім VZV, грибкова інфекція].</i></li> <li>5. <i>Репродуктивна токсичність.</i></li> <li>6. <i>Рак шкіри (базаліома, саркома Капоші, злоякісна меланома, карцинома Меркеля, плоскоклітинний рак).</i></li> <li>7. <i>Судоми</i></li> <li>8. <i>Лімфома.</i></li> </ol>												
Важлив і потенційні ризики	<ol style="list-style-type: none"> <li>9. <i>Інші злоякісні новоутворення.</i></li> </ol>												
Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> <li>10. <i>Довготривале застосування у педіатричних пацієнтів, включаючи вплив на ріст і розвиток (включаючи когнітивний розвиток).</i></li> </ol>												
1.1	23.04.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	<p>Оновлено проект тексту інструкції, у зв'язку з чим оновлено всі відповідним чином пов'язані розділи ПУР, а саме:</p> <p>ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані.</p> <p>Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки.</p> <p>ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками.</p> <p>ЧАСТИНА VII. Додатки.</p>										

			Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.
1.2	17.07.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	Відкориговано розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки. ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки. Додаток 11. Приклади макетів матеріалів для спеціалістів з охорони здоров'я та пацієнтів.
1.3	24.09.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	-