

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

Резюме плану управління ризиками для препарату ЦЕРЕБРОЛІЗИН® (Церебролізін)

VI.2. Елементи резюме для громадськості

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Інсульт

У Сполучених Штатах понад 700 тисяч людей страждають від інсульту щороку. В усьому світі реєструється близько 15 мільйонів випадків інсульту. Ризик розвитку інсульту у чоловіків вищий, ніж у жінок, і часто вони страждають на інсульт у молодшому віці. Однак жінки частіше вмирають від інсульту, оскільки вони, як правило, живуть довше і мають інсульти у старшому віці. Більшість інсультів спостерігається у людей старше 40 років.

Інсульт може бути спричинений блокуванням артерії (ішемічний інсульт) або розривом кровоносної судини (геморагічний інсульт). Приблизно 88% випадків інсульту є ішемічними інсультами, а близько 12% – геморагічними інсультами.

У людей з бідніших місцевостей та середовища ймовірніше станеться інсульт і цей інсульт, скоріше за все, буде більш тяжким. У деяких етнічних групах, зокрема у чорних африканців, інсульт трапляється удвічі частіше, і в молодшому віці, ніж у білих людей.

Деменція

Хвороба Альцгеймера є найпоширенішим видом деменції (слабоумства). Судинна деменція (СД), спричинена станами, які знижують кровопостачання мозку, є другою найпоширенішою причиною слабоумства у літніх людей. СД є поширеною серед людей, що вижили після інсульту. Однак не у всіх людей з інсультом розвивається СД. Когнітивні здібності у людей з СД з часом знижуються ступінчато, тоді як у людей з хворобою Альцгеймера – поступово.

Ризик розвитку більшості видів деменції зростає з віком, але деменція не є нормальною частиною процесу старіння або прискореного старіння.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань (наприклад, хвороб серця та інсульту) також вважаються чинниками ризику для деяких причин слабоумства. Наявність серцевої хвороби підвищує ризик розвитку у особи легкого когнітивного порушення. Цей зв'язок особливо виражений у жінок.

У хворих, які вижили після інсульту і мають симптоми деменції до або після інсульту, вищий ризик смерті від інсульту.

Черепно-мозкова травма

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) зазвичай є результатом сильного удару або струсу голови. ЧМТ є головною причиною смерті, госпіталізації та інвалідності. Середня частота ЧМТ (загальна кількість госпіталізацій та смертність) становить 95 на 100000 населення. 22% людей після ЧМТ помирають від своїх травм. Риск виникнення ЧМТ особливо високий серед підлітків, молодих людей та осіб, старших за 75 років. Для людей різного віку ризик ЧМТ серед чоловіків удвічі більший за ризик серед жінок. Головні причини ЧМТ варіюються залежно від віку: падіння є головною причиною ЧМТ серед людей віком 65 років і старше, тоді як транспортування є головною причиною ЧМТ серед людей віком від 5 до 64 років. Наслідки цих травм сильно змінюються залежно від причини: 91% ЧМТ, пов'язаних з вогнепальною зброєю, призвели до смерті, проте лише 11% ЧМТ, пов'язаних з падінням, є смертельними.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Деменція Альцгеймерівського типу

Проведено 14 досліджень на 1599 пацієнтах. Ефективність оцінювалася за різними перевіреними шкалами оцінки. Комбінований аналіз показав значну перевагу Церебrolізину у дозі 10-30 мл при введенні щоденно протягом 4 тижнів при хворобі Альцгеймера легкого та помірного ступеня тяжкості. Церебrolізін уповільнював спад когнітивних здібностей. Переваги порівняно з "золотим стандартом" донепезилом спостерігалися впродовж до декількох місяців.

Судинна деменція (СД)

Було проведено 9 досліджень на 669 пацієнтах. 10-30 мл Церебrolізину при введенні щоденно протягом 4 тижнів чинили позитивний вплив на когнітивні та загальні функції, який спостерігався принаймні протягом 2 місяців і продовжувався при повторенні такого ж курсу лікування.

Ефективність лікування Церебrolізином при СД була подібна до такої при хворобі Альцгеймера. Це особливо актуально, оскільки не існує альтернативних препаратів для лікування СД.

Ішемічний інсульт

Було проведено 22 дослідження на 4232 хворих. Пацієнти отримали більше користі від ад'ювантної терапії 30-50 мл Церебrolізину при введенні щоденно протягом 3 тижнів, ніж при стандартній схемі лікування. Реабілітація на ранній фазі після гострого інсульту була швидшою, що дозволило пацієнтам раніше відновлюватися. Пацієнти з серйознішими інсультами отримали більше користі. Рівень смертності зменшився майже на 50%. У групах, які отримували вищі дози, результати були кращими. Результати показали позитивний довготривалий вплив препарату на реабілітацію пацієнтів.

Геморагічний інсульт

Проведено 3 дослідження на 220 пацієнтах. 30-50 мл Церебrolізину при введенні щоденно протягом до 3 тижнів спричинили значне покращення стану пацієнтів – зменшення порушень, інвалідності та покращення спроможності до виконання повсякденних справ. Ці результати є надзвичайно важливими, оскільки альтернативних методів лікування немає.

Черепно-мозкова травма

Проведено 13 досліджень на 838 хворих. Були використані перевірені критерії для оцінки ефективності та параметрів нервової системи. Щоденні дози по 10-60мл Церебrolізину чинили позитивний вплив на рівень свідомості, загальні, когнітивні і неврологічні характеристики, а також параметри нервової системи. Ці результати є надзвичайно важливими, оскільки альтернативних методів лікування немає.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Деменція

Ніякі дослідження Церебrolізину не розподілялися за віком, статтю чи расою. Ефективність оцінювалася серед білих та азіатських пацієнтів. Аналіз у підгрупах з хворобою Альцгеймера помірного та помірно тяжкого ступеня тяжкості проводився у двох дослідженнях. Немає жодних доказів того, що результати різнитимуться в інших підгрупах населення.

Інсульт

Довгострокова ефективність або ефективність у специфічних підгрупах населення не вивчалася. Дослідження проводилися переважно на білих та азіатських пацієнтах. Ніякі дослідження Церебrolізіну не розподілялися за віком, статтю чи расою. Немає жодних доказів того, що результати різнитимуться в інших підгрупах населення.

Черепно-мозкова травма

Дослідження ефективності Церебrolізіну у специфічних підгрупах населення не проводилися. Дослідження проводилися переважно на білих та азіатських пацієнтах. Немає жодних доказів того, що результати різнитимуться в інших підгрупах населення.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Таблиця 4. Важливі ідентифіковані ризики.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Шлях введення	Шлях введення препарату несе певний ризик розвитку місцевих реакцій непереносимості в місцях ін'єкцій.	Інформація про реакції в місцях ін'єкцій наведена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Побічні реакції».

Таблиця 5. Важливі потенційні ризики.

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Комбіноване застосування з антидепресантами або інгібіторами MAO	Інформація в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»: "Враховуючи фармакологічний профіль препарату Церебrolізин, слід приділяти особливу увагу можливим адитивним ефектам у разі його комбінованого застосування з антидепресантами або інгібіторами MAO. У таких випадках рекомендується знижувати дози антидепресантів."
Церебrolізин не слід змішувати зі збалансованими розчинами амінокислот.	Змішування або одночасне введення з розчинами амінокислот спричинить зміни амінокислотного балансу.
Застосування препарату хворим з алергічним діатезом, епілептичним статусом та великими епілептичними нападами (grand mal).	Інформація в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Особливості застосування»: "Особлива обережність необхідна у разі призначення препарату хворим з алергічним діатезом, епілептичним статусом та великими епілептичними нападами (grand mal); при лікуванні Церебrolізином може збільшуватися частота судомнихпадів."

Таблиця 6. Відсутня інформація.

Ризик	Що відомо
<p>Нааявні лише обмежені відомості про метаболізм та екскрецію препарату.</p>	<p>Інформація в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, розділ «Фармакологічні властивості»:</p> <p>Фармакодинаміка.</p> <p>Протеолітична пептидна фракція, яку отримують із мозку свиней, стимулює диференціацію клітин, покращує функцію нервових клітин і активує механізми захисту і відновлення. Експерименти на тваринах продемонстрували, що Церебролізин безпосередньо впливає на нейрональну і синаптичну пластичність, і це сприяє поліпшенню когнітивних функцій. Це було продемонстровано на молодих, дорослих і старих тваринах з погіршеною здатністю до навчання. В експериментах з моделями церебральної ішемії Церебролізин зменшував розмір інфаркту, запобігав утворенню набряку, стабілізував мікроциркуляцію, нормалізував неврологічні і когнітивні порушення і вдвічі збільшував показники виживання. Позитивні результати були також отримані при дослідженнях на моделях хвороби Альцгеймера. Окрім безпосередньої дії на нейрони, Церебролізин значно збільшує кількість молекул, які забезпечують транспортування глюкози через гематоенцефалічний бар'єр, компенсуючи таким чином критичний дефіцит енергії, що спостерігається при цьому захворюванні.</p> <p>Кількісний аналіз електроенцефалограм здорових добровольців і хворих на судинну деменцію показав значне дозозалежне підвищення нейрональної активності (збільшення частот альфа- і бета-ритмів) після чотирьох тижнів лікування препаратом Церебролізин. Незалежно від причин захворювання, як при нейродегенеративній деменції альцгеймерівського типу, так і при судинній деменції, після лікування препаратом Церебролізин у пацієнтів об'єктивно поліпшуються когнітивні функції і спроможність до самообслуговування. Клінічно помітне поліпшення стану пацієнтів спостерігається вже після двох тижнів лікування препаратом і посилюється при продовженні терапії. Позитивний ефект при терапії препаратом Церебролізин відзначається у 60-70 % пацієнтів незалежно від виду деменції. У разі сенільної деменції альцгеймерівського типу поліпшення клінічного стану пацієнтів зберігається після закінчення активної терапії. Особливо це стосується довгострокового поліпшення спроможності до повсякденної діяльності, внаслідок чого зменшується необхідність у сторонньому догляді і нагляді за пацієнтами. Завдяки своїй нейротрофічній активності (схожій на дію фактора росту нервів) Церебролізин може значно уповільнювати, а у деяких випадках – зупиняти прогресування нейродегенеративних процесів.</p> <p>Фармакокінетика.</p> <p>Оскільки протеолітична пептидна фракція, одержана з мозку свиней, містить короткі біологічно активні пептиди, схожі або ідентичні тим, які продукуються ендогенно, безпосередньо виміряти фармакокінетичні параметри препарату Церебролізин дотепер не вдалося. Непрямі фармакокінетичні дані були отримані на підставі вивчення фармакодинамічного профілю препарату. Нейротрофічна активність препарату Церебролізин у плазмі крові виявляється протягом 24 годин після одноразового введення. Компоненти препарату можуть перетинати гематоенцефалічний бар'єр. Доклінічні експерименти <i>in vivo</i> виявили ідентичну фармакодинамічну дію препарату на центральну нервову систему при</p>

	інтрацеребровентрикулярному і периферичному введенні. Це є непрямим свідченням того, що компоненти препарату долають гематоенцефалічний бар'єр.
Інформація щодо застосування препарату в період вагітності або годування груддю дуже обмежена.	Дослідження на тваринах не виявили репродуктивної токсичності препарату. Однак дані щодо впливу препарату на репродуктивну функцію людини відсутні. Церебралізін можна застосовувати у період вагітності лише після ретельної оцінки співвідношення очікуваної користі для матері і потенційного ризику для плода/дитини. На період застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків. У таблиці нижче наведені рутинні заходи з мінімізації ризиків для проблем безпеки

Таблиця 7. Резюме додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Заходи з мінімізації ризиків
<p>Мета та обґрунтування:</p> <ul style="list-style-type: none"> Мінімізація ризиків шляхом належного інформування в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу для забезпечення безпечного застосування препарату. Крім того, Церебролізін призначений для застосування лише медичними працівниками і відпускається тільки за рецептом. <p>Зазначення потенційних ризиків в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу забезпечує адекватну мінімізацію ризиків. Перелік потенційних ризиків повинен гарантувати, що пацієнти та медичні працівники розуміють ризики при застосуванні Церебролізіну. Ніякі додаткові заходи з мінімізації ризиків не потрібні.</p>
—
—

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку

Таблиця 8. План післяреєстраційного розвитку.

Дослідження	Мета	Досліджувана проблема безпеки/ ефективності	Статус	Дати надання проміжних/ заключного звітів
<p>CE-TBI-ACUTE-IV, № протоколу: EVE-CN-0610, № EudraCT: – Проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване мультицентрове дослідження з паралельними групами, з чотирма відвідуваннями в основній частині дослідження</p>	<p>Травматичне ушкодження мозку Метою цього дослідження є вивчення клінічної безпеки та ефективності Церебролізіну як додаткової терапії до стандартного протоколу лікування пацієнтів з черепно-мозковою травмою (GCS 7-12). Дослідження призначене для вивчення клінічних ефектів Церебролізіну в гострій фазі (нейропротекторна стратегія), а також у фазах раннього та загального відновлення (нейровідновлювальна стратегія) при черепно-мозковій травмі.</p>	<p>Специфікація ефективності і безпеки</p>	<p>Заплановане</p>	<p>—</p>
<p>CERE-LYSE-1, № протоколу: CR040301, № EudraCT: 2004-001729-11 Проспективне, рандомізоване,</p>	<p>Ішемічний інсульт (≤ 3 год) Метою дослідження є оцінка ефективності та безпеки комбінованого лікування rt-PA (максимум через 3 години після інсульту) та нейропротекторним /</p>	<p>Специфікація ефективності і безпеки</p>	<p>Закінчене</p>	<p>—</p>

	нейротрофічним препаратом Церебролізін			
Дослідження	Мета	Досліджуван а проблема безпеки/ ефективності	Статус	Дати надання проміжних/ заключного звітів
подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з двома групами (Церебролізін 30 мл в/в + rt-PA; плацебо в/в + rt-PA)				
CHINA-RCT Stroke Trial, № протоколу: EBE-CN-050823 Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження для оцінки безпеки та ефективності Церебролізіну у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом	Гострий ішемічний інсульт (≤ 12 год) Метою дослідження є оцінка клінічної ефективності та безпеки 14-денного курсу терапії з щоденним внутрішньовенним введенням 30 мл Церебролізіну у порівнянні з плацебо при гострому ішемічному інсульті.	Специфікація ефективності і безпеки	Закінчене	–
CERE-REHA-1, № протоколу: EBE-RO-061215, № EudraCT: 2007-000870-21 Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване подвійне сліпе мультицентрове дослідження з двома паралельними групами (Церебролізін 30 мл в/в інфузія або плацебо в/в інфузія)	Реабілітація після інсульту Первинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів, які рандомізовано отримували Церебролізін, будуть кращі показники ARAT порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо. Вторинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів, які отримували Церебролізін, через 90 днів після інсульту показники тестів швидкості ходьби, дрібної моторики, глобального неврологічного статусу, інвалідності, афазії, нехтування справами, якості життя та депресії будуть кращими порівняно з групою, яка одержувала плацебо; оцінка безпеки Церебролізіну у пацієнтів з недавнім інсультом; визначення, які демографічні, клінічні та радіологічні характеристики можуть прогнозувати відповідь на лікування Церебролізіном; оцінка первинних та вторинних кінцевих точок на 23-й день, тобто в останній день прийому Церебролізіну.	Специфікація ефективності і безпеки	Закінчене	–

<p>CE-IS-REHARU-II (REHA-RU) study, № протоколу: EBE-RU-0209, № EudraCT: – Проспективне, рандомізоване, плацебо-контрольоване подвійне сліпе мультицентрове дослідження з двома паралельними групами (Церебролізін 30 мл в/в інфузія або</p>	<p>Реабілітація після інсульту Первинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів, які рандомізовано отримували Церебролізін, будуть кращі показники ARAT порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо. Вторинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів, які отримували Церебролізін, через 90 днів після інсульту показники тестів швидкості ходьби, дрібної моторики, глобального неврологічного статусу, інвалідності, афазії, нехтування справами, якості</p>	<p>Специфікація ефективності і безпеки</p>	<p>Продовжується</p>	<p>–</p>
<p>Дослідження</p>	<p>Мета</p>	<p>Досліджуван а проблема безпеки/ ефективності</p>	<p>Статус</p>	<p>Дати надання проміжних/ заключного звітів</p>
<p>плацебо (0,9% розчин NaCl) в/в інфузія)</p>	<p>життя та депресії будуть кращими порівняно з групою, яка одержувала плацебо; оцінка безпеки Церебролізіну у пацієнтів з недавнім інсультом; визначення, які демографічні, клінічні та радіологічні характеристики можуть прогнозувати відповідь на лікування Церебролізином; оцінка первинних та вторинних кінцевих точок на 23-й день, тобто в останній день прийому Церебролізіну.</p>			

<p>COMPASS Дослідження, ініційоване дослідником Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо- контрольоване мультицентрове дослідження з двома паралельними групами</p>	<p>Реабілітація після інсульту Первинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів з підгострим інсультом, які рандомізовано отримували Церебролізін протягом 3 тижнів, краще відновлюватимуться моторні функції (будуть кращі показники за шкалою Фугл-Мейера FMA) одразу ж після лікування порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо. Вторинна мета: перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів з підгострим інсультом, які рандомізовано отримували Церебролізін протягом 3 тижнів, будуть кращі показники інших моторних функцій (за шкалами MI, FAS, швидкість ходьби тощо), а також кращі показники глобальних функцій (за шкалами MBI, MRS, NIHSS тощо) одразу ж після лікування порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо; перевірка гіпотези про те, що у пацієнтів з підгострим інсультом, які рандомізовано отримували Церебролізін протягом 3 тижнів, будуть кращі показники моторних функцій та реабілітації (за шкалами FMA, MI, FAS, швидкість ходьби тощо), а також кращі показники глобальних функцій (за шкалами MBI, MRS, NIHSS тощо) через 90 днів після інсульту порівняно з пацієнтами, які рандомізовано отримували плацебо; перевірка гіпотези про те, що Церебролізін чинить додаткові ефекти – сприяє нейропластичності моторної нейромережі у пацієнтів з підгострим інсультом; оцінити профіль безпеки Церебролізіну у пацієнтів з підгострим інсультом.</p>	<p>Специфікація ефективності і безпеки</p>	<p>Продовжується</p>	
---	---	--	----------------------	--

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена інформація про зміни до плану управління ризиками

Таблиця 9. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками з часом.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
3	05.02.2013	<p>Ідентифіковані ризики: -</p> <p>Шлях введення препарату</p> <p>Потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none">- Комбіноване застосування з антидепресантами або інгібіторами MAO.- Церебролізін не слід змішувати зі збалансованими розчинами амінокислот.- Особлива обережність необхідна у разі призначення препарату хворим з алергічним діатезом, епілептичним статусом та великими епілептичними нападами (grand mal). <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none">- Наявні лише обмежені відомості про метаболізм та екскрецію препарату.- Інформація щодо застосування препарату в період вагітності або годування груддю дуже обмежена.	<p>При складанні поточної версії ПУР нові проблеми безпеки не були виявлені.</p> <p>Весь ПУР був адаптований до нового формату EU RMP Європейського агентства з лікарських засобів, тобто вимог "Керівництва щодо формату плану управління ризиками (ПУР) в ЄС – у інтегрованому форматі".</p>