ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПРАМІПЕКСОЛ ІС (PRAMIPEXOLE)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки. У ПУР детально описано важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу, заходи щодо мінімізації цих ризиків, а також шляхи отримання додаткової інформації про ризики та про відсутні дані (відсутню інформацію) щодо застосування лікарського засобу.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС містить важливу інформацію для фахівців системи охорони здоров'я та пацієнтів про те, як його слід застосовувати.

Усі нові важливі ризики або нову інформацію щодо вже відомих ризиків буде відображено в оновленому ПУР для лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ЙОГО ЗАСТОСОВУЮТЬ

Лікарський засіб показаний дорослим для лікування ознак та симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона, як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою, тобто протягом усього перебігу захворювання аж до пізніх стадій, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен виснаження ефекту дози або флуктуації типу «ввімкнення – вимкнення»).

Лікарський засіб показаний дорослим для симптоматичного лікування ідіопатичного синдрому неспокійних ніг від помірного до тяжкого ступеня у дозах не вище 0,75 мг праміпексолу дигідрохлориду моногідрату (0,54 мг праміпексолу).

Лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, містить в якості діючої речовини праміпексол (pramipexole) та призначений для застосування перорально.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ТА ЗАХОДИ ЩОДО ЇХ МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ВИВЧЕННЯ

Нижче наведено інформацію про важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС, та описано заходи з мінімізації цих ризиків.

Заходами з мінімізації ризиків, пов'язаними з застосуванням лікарських засобів, можуть бути:

- конкретна інформація, така як попередження, застереження та рекомендації щодо правильного застосування лікарського засобу, яку зазначено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу та адресовано пацієнтам та фахівцям системи охорони здоров'я;
- важливі рекомендації щодо застосування лікарського засобу, які зазначено на його упаковці;
- офіційно затверджений розмір пакування лікарського засобу – кількість одиниць дозування в упаковці лікарського засобу визначається таким чином, щоб забезпечити правильне його застосування;
- правовий статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з його застосуванням.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

На додаток до цих заходів інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), щоб можна було вжити негайних заходів у разі необхідності. Ці заходи становлять *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з застосуванням лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС, – це ризики, які потребують застосування спеціальних заходів з управління ризиками з метою їх подальшого вивчення або мінімізації для безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики поділяють на ідентифіковані та потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми безпеки, щодо яких існують достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС. Потенційні ризики – це проблеми безпеки, для яких зв'язок із застосуванням лікарського засобу можливий, виходячи з доступних даних, проте цей зв'язок ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це дані щодо безпеки лікарського засобу, які на даний час відсутні і які необхідно зібрати (наприклад, про довготривале застосування лікарського засобу).

Таблиця 3: II.A – Резюме проблем безпеки

Резюме проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	• Розлади контролю над спонуканнями, у тому числі непереборний потяг до здійснення покупок, патологічний потяг до азартних ігор, гіперсексуальність, переїдання та інші поведінкові прояви розладів контролю над спонуканнями. • Галюцинації та сплутаність свідомості. • Серцева недостатність. • Синдром відміни дофамінових агоністів.
Важливі потенційні ризики	• Дистонія **(**у тому числі антеколіс, камптокормія та плеврототонус).
Відсутня інформація	• Немає.

II.B Резюме важливих ризиків

Таблиця 4: II.B – Важливий ідентифікований ризик: Розлади контролю над спонуканнями, у тому числі непереборний потяг до здійснення покупок, патологічний потяг до азартних ігор, гіперсексуальність, переїдання та інші поведінкові прояви розладів контролю над спонуканнями.

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Розлади контролю над спонуканнями вважаються класовим ефектом дофамінових агоністів, включаючи праміпексол. Проте в популяції пацієнтів також було виявлено фактори ризику, не пов'язані з фармакотерапією. Показники захворюваності, які наведено в опублікованій літературі, широко варіюють, що імовірно обумовлено відмінностями в методології окремих досліджень та в характеристиках досліджуваних популяцій. Крім того, на частоту повідомлень про випадки розладів контролю над спонуканнями можуть впливати національні та культурні відмінності. Дані контрольованих проспективних досліджень відсутні. За даними плацебо-контрольованих досліджень застосування праміпексолу загальна частота виникнення розладів контролю над спонуканнями у пацієнтів з хворобою Паркінсона (ХП) та пацієнтів з синдромом неспокійних ніг (СНН) була низькою. Враховуючи результати клінічних досліджень та післяреєстраційні дані, розлади контролю над спонуканнями,

	такі як переїдання, потяг до здійснення покупок, патологічний потяг до азартних ігор, гіперсексуальність та інші види аномальної поведінки, було визначено як важливий ідентифікований ризик для праміпексолу.
Групи ризику та фактори ризику	Розлади контролю над спонуканнями спостерігали частіше у пацієнтів, які отримували дофамінергічну терапію, у порівнянні з пацієнтами, які не приймали дофамінергічні засоби (17,1 % проти 6,9 %; відношення шансів [ВШ] = 2,72; 95 % довірчий інтервал [ДІ]: 2,08, 3,54; P < 0,001). Частота розладів контролю над спонуканнями була подібною для праміпексолу та ропініролу (17,7 % проти 15,5 %; ВШ = 1,22; 95 % ДІ: 0,94, 1,57; P = 0,14). Хоча вважається, що замісна дофамінова терапія є основним фактором ризику розвитку розладів контролю над спонуканнями у пацієнтів з ХП, у пацієнтів цієї популяції також виявлено чинники цього ризику, не пов'язані з фармакотерапією, такі як ранній вік початку захворювання, чоловіча стать, особистий або сімейний анамнез зловживання алкоголем або патологічного потягу до азартних ігор, прагнення до новизни, а також когнітивні або психіатричні розлади. Також повідомляли про розлади контролю над спонуканнями у пацієнтів з СНН. За результатами деяких досліджень повідомляли, що навіть пацієнти з СНН, які не отримували лікування, виявляли схильність до ризикованих рішень в Айовському завданні на прийняття рішень в умовах ризику (Iowa Gambling Task), що потенційно може призводити до розвитку розладів контролю над спонуканнями. Таким чином, поява розладів контролю над спонуканнями при ідіопатичному СНН може бути зумовлена не лише дофамінергічною терапією, але й специфічним профілем схильності, пов'язаним із самим розладом. Крім того, повідомляли, що у пацієнтів з ХП, які страждали на СНН, у порівнянні з пацієнтами, які не мали СНН, частота розвитку розладів контролю над спонуканнями була значно вищою (50 % проти 26 %, P = 0,03), особливо частота появи компульсивного переїдання, ці пацієнти мали більш виражені прояви гіпердофамінергії на поведінковому рівні. Це дало підстави припустити, що сам по собі СНН може бути фактором ризику розладів контролю над спонуканнями у пацієнтів з ХП.
Заходи з мінімізації ризиків	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Інформація з безпеки, яку зазначено в медичній інформації про генеричний лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна, відповідає медичній інформації про оригінальний лікарський засіб MIRAPEXIN, tablets, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні.

Таблиця 5: II.B – Важливий ідентифікований ризик: Галюцинації та сплутаність свідомості.

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Галюцинації та сплутаність свідомості є добре відомими побічними ефектами при застосуванні дофамінових агоністів, інформацію щодо яких включено в інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. За даними плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів з ХП та пацієнтів з СНН про галюцинації та сплутаність свідомості повідомили 6,78 % пацієнтів, які отримували праміпексол, та 3,37 % пацієнтів, які отримували плацебо.
Групи ризику та фактори ризику	Сприяючу роль терапії у розвитку психозу, асоційованого з ХП, підтверджено принаймні для дофамінових агоністів, але чіткої залежності «доза–ефект» між застосуванням дофамінергічних лікарських засобів і наявністю або тяжкістю галюцинацій не встановлено. Основним ендогенним немодифікованим фактором ризику є когнітивні порушення. Інші асоційовані фактори включають вищий вік / більш тривалий перебіг ХП, тяжкість захворювання, порушення феноменів сну, денну сонливість, а також, можливо, депресію та дисавтономію. У 12-річному проспективному дослідженні за участю 230 пацієнтів з ХП із Норвегії незалежними факторами ризику виникнення психозу, пов'язаного з ХП, були: більш висока леводопа-еквівалентна доза порівняно з початковим рівнем (ВШ = 1,26 на кожні 100 мг; 95 % ДІ: 1,06, 1,50; P = 0,01); ймовірний розлад поведінки уві сні під час фази швидких рухів очей порівняно з початковим рівнем (ВШ = 3,52; 95 % ДІ: 1,27, 9,79; P = 0,02); вищий вік на момент появи моторних симптомів (ВШ = 1,07; 95% ДІ: 1,02, 1,12; P = 0,003); тривалість спостереження (ВШ = 1,19; 95% ДІ: 1,08, 1,32; P = 0,001).
Заходи з мінімізації ризиків	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Інформація з безпеки, яку зазначено в медичній інформації про генеричний лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна, відповідає медичній інформації про оригінальний лікарський засіб MIRAPEXIN, tablets, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні.

Таблиця 6: II.B – Важливий ідентифікований ризик: Серцева недостатність.

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	За даними плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів з ХП та пацієнтів з СНН загальна частота випадків серцевої недостатності була низькою. За результатами епідеміологічного дослідження застосування праміпексолу та інших дофамінових агоністів частота розвитку серцевої недостатності була підвищеною у пацієнтів під час лікування будь-яким дофаміновим агоністом у порівнянні з пацієнтами, які не отримували дофамінергічну терапію. Застосування праміпексолу не було пов'язане з підвищенням частоти серцевої недостатності у порівнянні з усіма іншими

	дофаміновими агоністами разом узятими. Однак з огляду на медичну значущість ризику розвитку серцевої недостатності та за дотримання консервативного підходу цей ризик було визначено як важливий ідентифікований ризик для праміпексолу. Згідно з метааналізом, який проведено нещодавно, застосування неерголінових дофамінових агоністів у пацієнтів з ХП не було пов'язане з підвищеним ризиком виникнення серцевої недостатності, а також не збільшувало загальну смертність або ризик серцево-судинних подій порівняно з пацієнтами з ХП, які отримували монотерапію леводопою.
Групи ризику та фактори ризику	Основними факторами ризику серцевої недостатності є серцево-судинні захворювання та чинники ризику, пов'язані з ішемічною хворобою серця (такі як артеріальна гіпертензія та гіперхолестеринемія), а також компоненти метаболічного синдрому, зокрема інсулінорезистентність. У нещодавніх публікаціях висувається припущення про можливий зв'язок між ХП та порушенням функції міокарда, зокрема гіпертрофією лівого шлуночка, концентричним ремоделюванням і діастолічною дисфункцією.
Заходи з мінімізації ризиків	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Інформація з безпеки, яку зазначено в медичній інформації про генеричний лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна, відповідає медичній інформації про оригінальний лікарський засіб MIRAPEXIN, tablets, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні.

Таблиця 7: II.B – Важливий ідентифікований ризик: Синдром відміни дофамінових агоністів.

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У науковій літературі синдром відміни дофамінових агоністів описано як синдром відміни, який включає немоторні симптоми, такі як апатія, почуття тривоги, депресія, підвищена втомлюваність, підвищена пітливість і біль, які виникають у пацієнтів під час поступового зниження дози дофамінових агоністів. Зв'язок між прийомом праміпексолу та розвитком синдрому відміни дофамінових агоністів дотепер у дослідженнях не встановлено. Післяреєстраційні дані не дають змоги оцінити наявні повідомлення про симптоми відміни у контексті синдрому відміни дофамінових агоністів через брак інформації про перебіг випадків, зокрема щодо реакції на відміну (de-challenge) і повторне призначення препарату (re-challenge). Симптоми, про які повідомляли, з однаковою ймовірністю можуть бути проявами ефектів поступового зниження дози лікарського засобу, нейролептичного злоякісного синдрому після різкої відміни препарату або бути частиною складного клінічного перебігу, наприклад, у разі наявності у пацієнтів з ХП супутніх психічних розладів або в анамнезі.

	У разі застосування праміпексолу для лікування СНН симптоми, які зазначено в повідомленнях, більше схожі на симптоми аугментації або рикошету, які описано в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Дані щодо синдрому відміни дофамінових агоністів переважно базуються на ретроспективних (або попередніх) дослідженнях, а розуміння цього комплексу симптомів досі перебуває на стадії формування. Ризик розвитку синдрому відміни дофамінових агоністів за дотримання консервативного підходу було визначено як важливий ідентифікований ризик для праміпексолу.
Групи ризику та фактори ризику	Синдром відміни дофамінових агоністів переважно спостерігали у пацієнтів з ХП. Таким чином, постало питання про те, чи може сама ХП або вищі дози дофамінових агоністів, які застосовують для лікування ХП, бути фактором ризику розвитку синдрому відміни дофамінових агоністів. Вважають, що наявність розладів контролю над спонуканнями та вищі дози дофамінергічних препаратів є основними факторами ризику розвитку синдрому відміни дофамінових агоністів, і в цьому контексті було висловлено припущення, що такі пацієнти можуть мати підвищену схильність до формування залежності. В одному з досліджень було показано, що серед пацієнтів із розладами контролю над спонуканнями наявність в анамнезі куріння додатково підвищувала ймовірність виникнення синдрому відміни дофамінових агоністів, що знову підняло питання про загальну схильність до залежності. У цьому ж дослідженні не було виявлено зв'язку між виникненням синдрому відміни дофамінових агоністів та застосуванням будь-якого конкретного типу дофамінового агоніста або швидкістю зниження дози, або повною/частковою відміною агоніста. Вважається, що факторами ризику є не лише висока добова доза дофамінових агоністів та тривалість їх застосування, але й супутнє призначення леводопи. Останні дані свідчать, що у пацієнтів із глибокою стимуляцією мозку ризик розвитку синдрому відміни дофамінових агоністів може бути підвищеним.
Заходи з мінімізації ризиків	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Інформація з безпеки, яку зазначено в медичній інформації про генеричний лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна, відповідає медичній інформації про оригінальний лікарський засіб MIRAPEXIN, tablets, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні.

Таблиця 8: II.B – Важливий потенційний ризик: Дистонія (у тому числі антеколіс, камптокормія та плеврототонус).

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дистонія — це інвалідизуючий руховий розлад, який характеризується стійким скороченням м'язів, що може впливати на різні частини тіла, і асоціюється з різними порушеннями з боку центральної нервової системи, включаючи ХП та множинну системну атрофію. Хоча відомо, що деякі лікарські засоби, зокрема нейролептики, можуть викликати дистонію, роль дофамінових агоністів у розвитку порушень постави залишається нез'ясованою. Частота спостережуваних випадків у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях у групі праміпексолу була нижчою, ніж у групі плацебо. Післяреєстраційні дані є обмеженими й базуються на повідомленнях про окремі випадки. Повідомляли про виникнення дистонії у пацієнтів з ХП під час коригування дози різних дофамінергічних лікарських засобів. Отже, виникнення дистонії найімовірніше пояснюється прогресуванням захворювання або ефектом титрації дофамінергічних лікарських засобів відповідно. На підставі наявних даних щодо випадків неможливо точно визначити, яким чином праміпексол може потенційно сприяти виникненню цих явищ. Після аналізу післяреєстраційних даних було зроблено висновок про відсутність чіткого причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням праміпексолу та виникненням будь-якої форми дистонії, однак існує принаймні обґрунтована підозра щодо наявності такого зв'язку у випадку антеколісу (згинання голови та шиї вперед). Менше доказів причинно-наслідкового зв'язку було виявлено для інших форм дистонії, таких як камптокормія (синдром зігнутої спини) і плеврототонус (синдром Пізи). Проте ризик розвитку дистонії, у тому числі антеколісу, камптокормії та плеврототонусу, за дотримання консервативного підходу було визначено як важливий потенційний ризик для праміпексолу.
Групи ризику та фактори ризику	Окрім переважно ураженої популяції пацієнтів з ХП, наявні дані з безпеки не вказують на специфічні фактори ризику розвитку дистонії у пацієнтів, які отримують праміпексол. Післяреєстраційні дані свідчать про те, що у пацієнтів з ХП дистонія виникає під час коригування доз різних дофамінергічних лікарських засобів. Отже, вважають, що дистонія, ймовірно, зумовлена прогресуванням захворювання або ефектом титрації дофамінергічних лікарських засобів.
Заходи з мінімізації ризиків	**Рутинні заходи з мінімізації ризиків:** Інформація з безпеки, яку зазначено в медичній інформації про генеричний лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС, таблетки, ТДВ «ІНТЕРХІМ», Україна, відповідає медичній інформації про оригінальний лікарський засіб MIRAPEXIN, tablets, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany. **Додаткові заходи з мінімізації ризиків:** Відсутні.

II.C План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

II.C.1 Дослідження, які є умовами видачі реєстраційного посвідчення

Немає досліджень, які є умовою видачі реєстраційних посвідчень на лікарський засіб ПРАМІПЕКСОЛ ІС або є спеціальними зобов'язаннями при видачі реєстраційних посвідчень.

II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Відсутня необхідність у проведенні досліджень лікарського засобу ПРАМІПЕКСОЛ ІС.

АБРЕВІАТУРИ

ВШ	Відношення шансів
ДІ	Довірчий інтервал
СНН	Синдром неспокійних ніг
ХП	Хвороба Паркінсона