

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ для лікарського засобу ВІМПАТ® (ЛАКОСАМІД) – ВЕРСІЯ 14.0

Це короткий огляд плану управління ризиками (ПУР) для ВІМПАТ® (лакосаміду).

ПУР детально описує важливі ризики застосування лакосаміду, способи їх мінімізації та шляхи отримання додаткової інформації про ризики та невизначеності (відсутню інформацію), пов'язані з лакосамідом.

Інструкція для медичного застосування містить важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати лакосамід.

Цей короткий огляд ПУР лакосаміду слід читати в контексті всієї цієї інформації, зокрема звіту з оцінки та його короткого огляду, викладеного простою мовою, що є частиною European Public Assessment Report (Європейський публічний звіт про оцінку, EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до наявних будуть внесені до оновлених версій ПУР лакосаміду.

1 ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА МЕТА ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ВІМПАТ® дозволений як допоміжна терапія для лікування парціальних судом, що супроводжуються або не супроводжуються вторинною генералізацією, у пацієнтів віком від 16 років з епілепсією. ВІМПАТ® містить лакосамід як діючу речовину й зареєстровано в Україні у формі таблеток для перорального застосування в таких дозуваннях: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг, 100 мг, 150 мг і 200 мг.

Детальнішу інформацію про оцінку переваг лакосаміду можна знайти у звіті EPAR про лакосамід, зокрема в його короткому огляді, викладеному простою мовою, доступному на сайті Європейського агентства з лікарських засобів на сторінці препарату:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lacosamide-ucb>

2 РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ, ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ТА ПОДАЛЬШОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИЗИКІВ

Важливі ризики застосування лакосаміду разом із заходами щодо їх мінімізації та запропонованими дослідженнями для отримання додаткової інформації про ризики застосування лакосаміду наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути такими:

- Конкретна інформація, як-от попередження, застереження та поради щодо

правильного застосування, в інструкції для медичного застосування (ІМЗ);

- Важливі поради на упакуванні лікарського засобу;
- Дозволений розмір упакування – кількість лікарського засобу в упакуванні підібрана таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом чи без рецепта), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи є звичайними заходами з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, зокрема оцінюється періодично оновлюваний звіт із безпеки, щоб у разі необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи є звичайними заходами з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лакосаміду, поки що відсутня, вона зазначена у розділі «Відсутня інформація» у Таблиці 2-1 нижче.

2.1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики лакосаміду – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб можна було безпечно приймати. Важливі ризики можуть розглядатися як виявлені або можливі. Виявлені ризики – це ризики, для яких існує достатньо доказів зв'язку із застосуванням лакосаміду. Можливі ризики – це ризики, для яких можливе існування зв'язку із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлено й потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпечність лікарського засобу, яка зараз відсутня та яку необхідно зібрати (наприклад, про довготривале застосування лікарського засобу).

Таблиця 2–1: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі виявлені ризики	Побічні реакції з боку серця (серцеві ПР), які можуть бути потенційно пов'язані з подовженням інтервалу PR або модуляцією натрієвих каналів Суїцидальність Запаморочення
Важливі можливі ризики	Можливість для гепатотоксичності Можливість погіршенняпадів Можливість зловживання як продуктом, що впливає на ЦНС Можливість застосування навантажувальної дози не за призначенням при гострих станах, як-от епілептичному статусі
Відсутня інформація	Вагітні або жінки, які годують груддю Вплив на довгостроковий ріст, довгостроковий нейророзвиток та статеве дозрівання у популяції пацієнтів педіатричного віку від 4 до < 16 років

ПР = побічні реакції, ЦНС = центральна нервова система

2.2 Резюме важливих ризиків

Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
Важливий виявлений ризик: побічні реакції з боку серця (серцеві ПР), які можуть бути потенційно пов’язані з подовженням інтервалу PR або модуляцією натрієвих каналів	
Докази зв’язку ризику з лікарським засобом	<p>Подовження інтервалу PR під час застосування лакосаміду (LCM) спостерігалось під час клінічних досліджень.</p> <p>Дослідження фази 1 виявило невелике додозалежне збільшення середнього інтервалу PR у суб’єктів, які отримували лакосамід.</p>
Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
	<p>Неклінічні дослідження виявили взаємодію лакосаміду з натрієвими каналами серця, що потенційно може впливати на нормальну електрофізіологію серця. Цей ризик було підвищено UCS з важливого можливого ризику до важливого виявленого ризику на основі кумулятивного аналізу постмаркетингових даних, які вказували на причинно-наслідковий зв’язок із лакосамідом.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Факторами ризику розвитку ПР, зумовлених подовженням інтервалу PR, є наявність попередньої серцевої недостатності або нещодавно перенесеного інфаркту міокарда чи відомих порушень провідності (Ryvlin та інші, 2013; Strzelczyk та інші, 2008; Rosamora та інші, 2003).</p> <p>Дослідження факторів ризику розвитку ПР, пов’язаних із подовженням інтервалу PR, було проведено в загальній популяції. Частота виникнення фібриляції передсердь збільшується з віком (Friberg та інші, 2010). До інших факторів ризику фібриляції передсердь належать артеріальна гіпертензія в анамнезі, серцеві захворювання, зокрема клапанна, ішемічна та застійна серцева недостатність (Krahn та інші, 1995). Частота серцевих синкопе також зростає з віком: приблизно від 1,1 % у людей віком до 40 років до 16 % у людей віком понад 75 років (Рвилін та інші, 2013; Olde та інші, 2009; Ungar та інші, 2006). Іктальна брадикардія найбільш поширена в осіб зі скроневою епілепсією (Monté та інші, 2007; Reeves та інші, 1996). Немає даних про фактори ризику, специфічні для ПЕП.</p> <p>Лакосамід слід застосовувати з обережністю у випадку пацієнтів із супутніми проаритмічними станами, як-от пацієнтів із відовими порушеннями серцевої провідності або тяжкими захворюваннями серця (наприклад, ішемія/інфаркт міокарда, серцева недостатність, структурні захворювання серця або серцеві натрієві каналопатії) або пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що впливають на серцеву провідність, зокрема антиаритмічні засоби та блокатори натрієвих каналів. Старший вік (> 65 років) та/або внутрішньовенна терапія не були визначені як незалежні фактори ризику.</p>

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ВІМПАТ® (лаксамід) – версія 14.0

Заходи з мінімізації ризику	<p>Звичайні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>ІМЗ: Спосіб застосування та дози, Протипоказання, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції, Фармакологічні властивості.</p> <p>Умова відпуску: лише за рецептом лікаря.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.</p>
Важливий виявлений ризик: суїцидальність	

Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Можливість виникнення суїцидальних намірів була визначена Управлінням із продовольства й медикаментів США як класовий ефект ПЕП у 2008 році на основі мета-аналізу рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень ПЕП, який показав невеликий підвищений ризик виникнення суїцидальних думок і поведінки. Маркування класу ПЕП було додано до ІМЗ ВІМПАТ®. Чіткого механізму впливу ПЕП на суїцидальну поведінку в маркуванні класу не вказано.</p> <p>Не очікується, що лакосамід має унікальний можливий механізм дії, відмінний від інших ПЕП цього класу.</p> <p>Цей ризик було підвищено з важливого можливого ризику до важливого виявленого ризику на основі кумулятивного аналізу постмаркетингових даних, які вказували на причинно-наслідковий зв'язок із лакосамідом.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику суїцидальності не вважаються різними для різних ПЕП, тому ризик повідомляється через маркування класу. Попередні спроби самогубства в анамнезі; суїцидальні думки, суїцидальне мислення та суїцидальна поведінка оцінюються як фактори ризику за Columbia Suicide Severity Rating Scale (Колумбійська шкала оцінки тяжкості суїцидальних намірів).</p> <p>Ризик суїциду вищий в осіб із тяжкою формою епілепсії, скроневою епілепсією та після операцій, пов'язаних з епілепсією (Arana та інші, 2010; Rompilі та інші, 2006; Blumer та інші, 2002; Harris та інші, 1997).</p> <p>Додатково, особи із супутніми психічними розладами мають вищий ризик суїциду в популяції хворих на епілепсію (Christensen та інші, 2007; Tellez-Zenteno та інші, 2007). Крім того, пацієнти з епілепсією, які раніше намагалися покінчити життя самогубством, мають на 40 % вищий ризик завершення суїциду (Harris та інші, 1997). Ризик також підвищується в перші 6 місяців після встановлення діагнозу епілепсії (Christensen та інші, 2007).</p> <p>Дослідження також повідомляють про збільшення суїцидальних думок постиктально в пацієнтів із рефрактерною парціальною епілепсією: 13 % пацієнтів повідомляють про суїцидальні думки протягом 72 годин у більш ніж половині випадків (Kanner та інші, 2004). Існують також гендерні відмінності у факторах ризику суїциду серед пацієнтів з епілепсією. Більш ранній вік початку захворювання асоціюється з підвищеним ризиком для чоловіків, але не для жінок (Verrotti та інші, 2008).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Звичайні заходи з мінімізації ризику:</p> <p>ІМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції.</p> <p>Умова відпуску: лише за рецептом лікаря.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.</p>
Важливий виявлений ризик: запаморочення	
Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ВІМПАТ® (лакосамід) – версія 14.0

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У клінічних дослідженнях із застосуванням лакосаміду запаморочення було найчастішою побічною реакцією в ході лікування в популяції з ПН, і частота його виникнення зростала зі збільшенням дози лакосаміду. Запаморочення було визначено як важливий потенційний ризик до схвалення Європейським агентством із лікарських засобів у серпні 2008 року. Цей ризик було підвищено з важливого можливого ризику до важливого виявленого ризику на основі кумулятивного аналізу постмаркетингових даних, які вказували на причинно-наслідковий зв'язок із лакосамідом.
Фактори ризику та групи ризику	Було визначено фактори ризику запаморочення, зокрема вік і стать. Частота запаморочення постійно зростає з віком у дорослому віці (Kerber та інші, 2008; Neuhauser та інші, 2008; Hannaford та інші, 2005) і частіше спостерігається у жінок, ніж у чоловіків (Tamber та інші, 2009; Newman-Toker та інші, 2008; Hannaford та інші, 2005). Встановлено, що скроневі напади пов'язані з неізольованим епілептичним запамороченням або вертиго (Tarnutzer та інші, 2015). Крім того, існує більша ймовірність того, що люди з депресією, дистимією, панічним розладом, соматоформними розладами та проблемами, пов'язаними з алкоголем, повідомлятимуть про запаморочення (Kroenke та інші, 1993).
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: ІМЗ: Спосіб застосування та дози, Особливості застосування, Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Побічні реакції. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.
Важливий можливий ризик: можливість для гепатотоксичності	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	У доклінічних дослідженнях легкі зміни печінки спостерігалися лише в одного виду тварин після впливу лакосаміду й розглядалися як фізіологічні адаптаційні механізми. Не було виявлено, щоб лакосамід метаболізувався до потенційних гепатотоксичних метаболітів. У клінічних дослідженнях загальна частота помітних відхилень показників печінкових проб від норми в об'єднаних даних є низькою і, як правило, знаходиться в межах діапазону плацебо в популяції з ПН. Ця «можливість для гепатотоксичності» може розглядатися як ефект класу ПЕП і не була продемонстрована як важливий виявлений ризик у програмі розробки лакосаміду. Ці спостереження було класифіковано як потенційну проблему через невизначеність щодо екстраполяції ризику з програми клінічних досліджень на популяцію загалом. Окрім цього повідомлялося про постмаркетингові випадки гепатобіліарних розладів у пацієнтів, які застосовували лакосамід.

Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
Фактори ризику та групи ризику	Вважається, що на сприйнятливість до МУП впливають численні фактори, зокрема вік, стать, супутній прийом лікарських засобів, вплив навколишнього середовища та токсинів, основні захворювання та генетична схильність (Bell and Chalasani, 2009). Для більшості препаратів дорослі зазвичай мають вищий ризик ураження печінки, ніж діти, за винятком вальпроатів. Жінки як група також можуть бути дещо більш вразливими, ніж чоловіки, до МУП у випадку багатьох наркотиків, хоча це також може бути наслідком частішого вживання наркотиків жінками або їхнього загалом меншого розміру. Для більшості препаратів не з'ясовано, чи зумовлює попереднє захворювання печінки схильність до МУП, хоча існують помітні винятки (Davern, 2012).
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: ІМЗ: Побічні реакції, Фармакологічні властивості. Умова відпуску: лише за рецептом лікаря. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.
Важливий можливий ризик: можливість погіршення нападів	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Деякі ПЕП можуть збільшувати частоту або характер нападів у деяких хворих на епілепсію (Somerville, 2002). Оцінка частоти нападів, а також побічних реакцій у ході лікування, пов'язаних із нападами, в дослідженнях у пацієнтів із ПН вказують на те, що в популяції з ПН не спостерігається погіршення перебігу нападів, пов'язаних із прийомом лакосаміду. Враховуючи незрозумілий механізм, за яким відбувається погіршення нападів, а також численні фактори, що можуть сприяти погіршенню нападів, немає переконливих доказів, які б підтверджували можливість клінічно значущого погіршення нападів у разі застосування лакосаміду.
Фактори ризику та групи ризику	Існує кілька факторів, з якими може бути пов'язано загострення нападів, зокрема зміни в терапії, дефіцит сну, інтеркурентні захворювання, вживання алкоголю та інших рекреаційних наркотиків, безрецептурні препарати, сумісне застосування препаратів, що провокують напади, взаємодії лікарських засобів, гормональні зміни, розвиток медикаментозної резистентності, лихоманка та недотримання терапії (Somerville та інші, 2009). До інших факторів ризику належать епілептична енцефалопатія, політерапія, висока частота нападів і когнітивні порушення (Gayatri and Livingston, 2006). Задokumentовано, що серед вагітних жінок частіше трапляються напади, пов'язані з вживанням наркотиків (Reisinger та інші, 2013). Крім того, пацієнти, які перенесли хірургічне втручання після епілепсії, особливо пацієнти з екстратемпоральними резекціями та неповними резекціями, знаходяться в групі підвищеного ризику (Sarkis та інші, 2012).
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: ІМЗ: Особливості застосування, Побічні реакції. Умова відпуску: лише за рецептом лікаря. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.

Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
Важливий можливий ризик: можливість зловживання як продуктом, що впливає на ЦНС	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Сукупність хімічних, доклінічних і клінічних даних свідчить про те, що застосування лакосаміду пов'язане з мінімальною можливістю для зловживання. Частота виникнення ейфоричного настрою в 3 об'єднаних плацебо-контрольованих подвійних сліпих дослідженнях, проведених для лакосаміду, була низькою та схожою між групами плацебо та лакосаміду. Згідно з дослідженням відповідальності за зловживання (SP903), споживач рекреаційних препаратів навряд чи буде повторно вживати лакосамід через негативні/побічні реакції у випадку більших доз лакосаміду (800 мг) і низьку готовність до повторного прийому препарату. Крім того, частота ПР, потенційно пов'язаних зі зловживанням, згідно з постмаркетинговими даними, була дуже низькою (0,03 на 1000 пацієнто-років).
Фактори ризику та групи ризику	Щодо пацієнтів із ПН існує мало опублікованої літератури про фактори ризику зловживання психоактивними речовинами та нецільове використання ПЕП. Зловживання наркотиками в минулому може бути потенційним фактором ризику. Повторне застосування лакосаміду в осіб, які не належать до зазначеної популяції, видається малоімовірним через негативні/побічні реакції у випадку застосування більших доз лакосаміду (800 мг) і низьку готовність до повторного прийому препарату. Крім того, було виявлено, що психіатричні супутні захворювання та наслідки епілепсії пов'язані зі зловживанням психоактивними речовинами (Hesdorffer та інші, 2012).
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризиків: ІМЗ: Побічні реакції. Умова відпуску: лише за рецептом лікаря. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.
Важливий можливий ризик: можливість застосування навантажувальної дози не за призначенням при гострих станах, як-от епілептичному статусі	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Цей важливий можливий ризик було додано на основі звіту про оцінку PRAC від 08 березня 2013 року версії 10 ПУР ЄС. Таке застосування було виявлено на основі постмаркетингових повідомлень про випадки, які стосуються безпечності, що надходили до UCB, та літературних даних, однак точно оцінити його масштаби неможливо.
Фактори ризику та групи ризику	Дуже мало досліджень вивчали фактори, пов'язані з призначенням ліків не за призначенням. Оцінювалися такі фактори, як вік, наявність супутніх захворювань, характеристики лікаря та тривалість доступності препарату на ринку. Дослідження повідомляють про суперечливі результати щодо впливу віку на призначення ліків без показань (Jackson та інші, 2012). Деякі дослідження виявили, що препарати, які довше перебувають на ринку, частіше призначаються без показань, якщо порівнювати з новими препаратами (Egualo та інші, 2012; Chen та інші, 2005). Однак існує потреба у проведенні додаткових досліджень для виявлення факторів, пов'язаних із зживанням ліків без призначення лікаря.

Резюме Плану управління ризиками для громадськості
ВІМПАТ® (лакосамід) – версія 14.0

Таблиця 2–2: Короткий огляд важливих ризиків	
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: ІМЗ: Спосіб застосування та дози. Умова відпуску: лише за рецептом лікаря. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.
Відсутня інформація: вагітні або жінки, які годують груддю	
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: ІМЗ: Застосування у період вагітності або годування груддю, Фармакологічні властивості. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: участь та спонсорство реєстрів вагітності (EURAP і NAAPR) Огляд плану розвитку після отримання дозволу див. у Розділі 2.3.2 цього короткого огляду.
Заходи з мінімізації ризику	Звичайні заходи з мінімізації ризику: немає додаткових формулювань у ІМЗ. Умова відпуску: лише за рецептом лікаря. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: немає.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: поточні педіатричні дослідження зі строком спостереження до 2 років у SP848/EP0034 та до 5 років у EP0012 (згідно з чинними протоколами досліджень). Огляд плану розвитку після отримання дозволу див. у Розділі 2.3.2 цього короткого огляду.

ПР (AE) = побічна реакція; ПЕП (AED) = протиепілептичний препарат; ЦНС (CNS) = центральна нервова система; МУП (DILI) = медикаментозне ураження печінки; ДНБ (DNP) = діабетичний невропатичний біль; EURAP = European and International Registry of AEDs in Pregnancy (Європейський і Міжнародний реєстр жінок, які приймають ПЕП під час вагітності); ЛКМ (LCM) = лакосамід; NAAPR = North American AED Pregnancy Registry (Північноамериканський реєстр жінок, які приймають ПЕП під час вагітності); ПН (POS) = парціальні напади; PRAC = Pharmacovigilance risk assessment committee (Комітет з оцінки ризиків у сфері фармаконагляду); ПРухЛ (TEAE) = побічні реакції у ході лікування

2.3 План післяреєстраційного розвитку

2.3.1 Дослідження, які є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Не існує досліджень, які є умовами реєстраційного посвідчення або інших спеціальних зобов'язань для ВІМПАТ®.

2.3.2 Інші дослідження з плану розробки в післяреєстраційному періоді

До додаткових заходів із фармаконагляду належать такі:

- Дослідження реєстрів для моніторингу результатів вагітності: участь у EURAP (Європейський і Міжнародний реєстр жінок, які приймають ПЕП під час вагітності) і NAAPR (Північноамериканський реєстр жінок, які приймають ПЕП під час вагітності), а також спонсорство цих реєстрів.
- До таких заходів належить надання запитуваних даних від UCSB до реєстрів і регулярний перегляд проміжних результатів роботи реєстрів. Протоколи EURAP і NAAPR передбачають можливі заходи для подальшого спостереження за дітьми.
- Лікарям і особам, які повідомляють про випадки вагітності, рекомендується реєструвати вагітних жінок, які зазнали впливу ПЕП, у EURAP і NAAPR. Посилання на реєстри містяться в листі про спостереження за вагітністю, сценарії кол-центру в США, а також в інформації для працівників сфери медичних консультацій.
- Поточні клінічні дослідження за участю пацієнтів педіатричного віку (тобто дослідження SP848, EP0034 і EP0012) з тривалістю спостереження до 2 років у SP848/EP0034 та до 5 років у EP0012 (згідно з чинними протоколами досліджень):
 - У педіатричних дослідженнях вимірюватимуться ендокринологічні показники, маса тіла, зріст, розрахований індекс маси тіла та окружність голови відповідно до протоколу.
 - У педіатричних дослідженнях нейророзвивальний ріст оцінюватиметься відповідно до протоколу дослідником за допомогою фізичного огляду та затверджених шкал нейророзвитку, зокрема: Achenbach CBCL, BRIEF/BRIEF-P, шкала Таннера.