

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл

CARBAMAZEPINE

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Статистичні дані щодо розповсюдженості *епілепсії* демонструють, що близько 50 мільйонів людей у всьому світі страждають на епілепсію. В Європі кількість хворих на епілепсію становить близько 6 млн осіб. Поширеність *епілепсії* з активним перебігом хвороби в розвинутих країнах становить 5–10 випадків на 1000 населення. У країнах, що розвиваються, дані про розповсюдженість епілепсії дуже відрізняються, наприклад, від 3,6 на 1000 (Індія) до 40 на 1000 (Нігерія). У країнах колишнього СНД розповсюдженість епілепсії коливається від 0,96 до 10 на 1000 населення.

В Україні, за останніми даними (2012, МОЗ), налічується близько 100 000 хворих на епілепсію, але ця цифра з урахуванням середньостатистичного світового показника поширеності захворювання, імовірно, занижена. Захворюваність на епілепсію у дітей в Україні коливається у межах 4,7–5,9 на 10000, розповсюдженість – 33,0–37,8 на 10000. Інвалідність через епілепсію мають 4,4–5,0 на 10 тисяч дітей.

Поширеність *невралгії трійчастого нерва* (НТН) у загальній популяції може становити від 0,01% до 0,3%. Припускають, що ці показники можуть бути набагато вищими, близько 12% на 100 000 осіб на рік. Співвідношення захворюваності відносно жіночої статі до чоловічої становить приблизно 2:1.

Маніакально-депресивний психоз (МДП) зазвичай проявляється у підлітковому або ранньому дорослому віці. Однак у деяких випадках перші симптоми проявляються вже в дитинстві, а в інших – симптоматика виявляється лише на пізніх етапах життя. За статистичними даними, у 60% випадків значні проблеми внаслідок МДП виникають ще в дитячому та підлітковому віці (до 15 років – у 33%; в 15–19 років – у 27%). Поширеність МДП у цій популяції становить від 0,5 до 1%. Захворівши в юності, пацієнти більшу частину свого життя живуть із цим хронічним рецидивуючим розладом. У проміжках між епізодами у більшості пацієнтів симптоматика відсутня, однак приблизно у третини хворих присутні залишкові симптоми. Невелика частина пацієнтів відчуває хронічні безперервні симптоми біполярного розладу, незважаючи на лікування.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Ефективність застосування карбамазепіну для лікування епілепсії підтверджена результатами відповідних клінічних досліджень (КД). Так у КД *Callaghan N. et al.* в яке були залучені пацієнти з різними типами нападів (n=32), було показано, що у період спостереження при застосуванні карбамазепіну напади зникли у 40% пацієнтів, а у 30% пацієнтів – більше ніж на 50% знизилась їх частота.

Перевага карбамазепіну в терапії манії та змішаних епізодів у пацієнтів із МДП продемонстрована в КД *Weisler R.H. et al.* (n=239), в якому в групі, що застосовувала карбамазепін, показник вираженості манакальних симптомів (за шкалою манії Янга) до кінця третього тижня знизився більш ніж на 50%. У КД *Steven C., Dilsaver C.*, (n=36) при застосуванні карбамазепіну було відмічено зменшення депресії в середньому на 72,7% у пацієнтів із біполярною депресією та на 50,4% у хворих із депресивною манією (за відповідною рейтинговою шкалою Гамільтона).

Переконливими є результати метааналізів КД ефективності карбамазепіну для лікування НТН. Так, у мета-аналізі *G. Gronseth et al.* відмічено, що у 100% пацієнтів із НТН, які приймали карбамазепін, спостерігалось повне або практично повне купірування болю в порівнянні з 40% хворих, які приймали плацебо. У метааналізі *Wiffen P.J. et al* було показано, що карбамазепін достовірно покращує загальний стан пацієнтів за рахунок зміни вираженості симптомів захворювання (біль) при НТН у 72% пацієнтів.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

На підставі наявних на сьогодні даних можна стверджувати про відсутність прогалин у знаннях щодо ефективності карбамазепіну, діючої речовини лікарського засобу (ЛЗ) **Мезакар®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл (Мезакар®)** як засобу для лікування епілепсії (генералізовані тоніко-клонічні та парціальні судомні напади), пароксизмального болю при НТН та щодо профілактики МДП.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості. <i>(Реакції гіперчутливості).</i>	При застосуванні карбамазепіну можуть спостерігатися реакції гіперчутливості з гарячкою, шкірними висипами, васкулітом, лімфаденопатією; ознаками, що нагадують лімфому; артралгіями, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією і зміненими показниками функції печінки та синдромом зникнення жовчних проток (деструкція та зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що зустрічаються у різних комбінаціях. Можуть бути порушення з боку інших органів (наприклад печінки, легень, нирок, підшлункової залози, міокарда, товстої кишки). Також дуже рідко може розвинутися	Протипоказано застосовувати ЛЗ Мезакар® при гіперчутливості до карбамазепіну, подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів (наприклад трициклічних антидепресантів) або до будь-якого іншого компонента препарату. У разі появи симптомів, що вказують на гіперчутливість (висипання, свербіж, набряки підшкірної клітковини, задишка, порушення функції органів, тощо), слід негайно припинити застосування

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 1.4	МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл
	асептичний менінгіт із міоклонусом і периферичною еозинофілією.	препарату та відразу звернутися за консультацією до лікаря.
Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз тощо).	При застосуванні карбамазепіну, особливо в осіб із генетичною схильністю (наявність алелів HLA-B*1502 та HLA-A*3101), можуть спостерігатися серйозні побічні реакції (ПР) з боку шкіри (токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона тощо).	Протипоказано застосовувати ЛЗ Мезакар® при гіперчутливості до карбамазепіну / подібних у хімічному відношенні лікарських препаратів / будь-якого іншого компонента препарату. Крім того, перед початком терапії препаратом в осіб певних етнічних груп (китайці, тайці) необхідно проводити скринінг на наявність алелів HLA-B*1502 та HLA-A*3101. У разі виявлення цих алелів від застосування карбамазепіну слід утриматися. У разі появи клінічних ознак серйозних ПР з боку шкіри пацієнту необхідно негайно припинити терапію із застосуванням ЛЗ Мезакар® та звернутися за консультацією до лікаря для отримання невідкладної допомоги та альтернативної протиепілептичної терапії.
Негативний вплив на функцію кісткового мозку та кров. <i>(Гематологічна токсичність/ пригнічення функції кісткового мозку).</i>	При застосуванні карбамазепіну, можуть виникати порушення з боку крові (зменшення кількості клітин крові та/чи гемоглобіну), пов'язані з токсичним впливом карбамазепіну на функцію кісткового мозку.	Протипоказано застосовувати ЛЗ Мезакар® у пацієнтів із пригніченням кровотворення в анамнезі. Слід із обережністю призначати карбамазепін у разі наявності анамнестичних даних про випадки ПР з боку крові при застосуванні інших препаратів. Необхідним є моніторинг картини крові до початку терапії та

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 1.4	МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл
		<p>періодично під час її проведення.</p> <p>У разі появи ознак гематотоксичності терапії карбамазепіном (жар, ангіна, шкірні висипи, виразки у ротовій порожнині, синці, які легко виникають, точкові крововиливи або геморагічна пурпура) необхідно негайно звернутися до лікаря для вирішення питання щодо продовження чи припинення застосування ЛЗ Мезакар®.</p>
Реакції клінічно значущих взаємодій з алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СYP3A4.	Сумісне застосування карбамазепіну з алкоголем чи лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СYP3A4, може супроводжуватися виникненням негативних наслідків, пов'язаних із погіршенням переносимості алкоголю чи підвищенням / зниженням концентрації карбамазепіну або його метаболіту (карбамазепіну-10,11-епоксиду).	<p>Протипоказано одночасне застосування ЛЗ Мезакар® з інгібіторами MAO. Також рекомендовано уникати застосування алкоголю під час терапії препаратом.</p> <p>У разі необхідності сумісного застосування ЛЗ Мезакар® із іншими препаратами, слід проконсультуватися із лікарем.</p>
Гепатотоксичність / порушення функції печінки.	При застосуванні карбамазепіну, можуть виникати порушення з боку печінки (підвищення рівня ферментів печінки, гепатит, синдром зникнення жовчних шляхів, жовтяниця, печінкова недостатність).	<p>Протипоказано застосовувати ЛЗ Мезакар® у пацієнтів із печінковою порфірією в анамнезі. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із порушеннями з боку печінки та особам літнього віку та періодично проводити оцінку її функції протягом терапії.</p> <p>У разі загострення хронічних порушень функції печінки або виникнення гострого</p>

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 1.4	МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл
		захворювання печінки необхідно проконсультуватися із лікарем щодо вирішення питання про відміну чи продовження терапії препаратом.
Порушення функції нирок.	При застосуванні карбамазепіну, можуть виникати порушення функції нирок: тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, порушення функції нирок (наприклад, альбумінурія, гематурія, олігурія, підвищення рівня сечовини в крові/азотемія), часте сечовипускання та затримка сечі.	Слід з обережністю призначати ЛЗ Мезакар® пацієнтам із порушеннями з боку нирок та періодично проводити оцінку їх функції протягом терапії. У разі загострення хронічних порушень функції нирок або виникнення гострого захворювання нирок необхідно проконсультуватися із лікарем щодо вирішення питання про відміну чи продовження терапії препаратом.
Порушення з боку серцево-судинної системи.	При застосуванні карбамазепіну, можуть виникати порушення з боку серцево-судинної системи: порушення внутрішньосерцевої провідності, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, брадикардія, аритмії, атріовентрикулярна блокада із синкопе, циркуляторний колапс, застійна серцева недостатність, загострення ішемічної хвороби, тромбофлебіт, тромбоемболія, васкуліт.	Протипоказано застосовувати ЛЗ Мезакар® у пацієнтів із атріовентрикулярною блокадою. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам із порушеннями з боку серцево-судинної системи. У випадку появи порушень з боку серцево-судинної системи необхідно проконсультуватися із лікарем щодо вирішення питання про відміну чи продовження терапії препаратом.

<p>Психічні розлади.</p>	<p>При застосуванні карбамазепіну можуть виникати психічні розлади (галюцинації (зорові або слухові), депресія, неспокій, агресивність, ажитація, сплутаність свідомості чи активація психозу) та, у виняткових випадках, суїцидальні думки та поведінка.</p>	<p>Слід з обережністю призначати ЛЗ Мезакар® пацієнтам із психічними розладами та періодично проводити оцінку їхнього стану протягом терапії.</p> <p>У разі виникнення/загострення психічних розладів необхідно проконсультуватися із лікарем щодо вирішення питання про відміну чи продовження терапії препаратом.</p>
<p>Виникнення вроджених вад розвитку внаслідок застосування карбамазепіну під час вагітності.</p> <p><i>(Тератогенність / безпека застосування у вагітних жінок).</i></p>	<p>Є дані про виникнення вроджених вад розвитку внаслідок застосування карбамазепіну під час вагітності (тератогенний вплив карбамазепіну).</p>	<p>Необхідно інформувати жінок репродуктивного віку щодо можливого тератогенного впливу ЛЗ Мезакар® у разі його застосування під час вагітності. Слід перед початком лікування проводити тест на вагітність. Під час всього курсу терапії та протягом двох тижнів після її припинення необхідно використовувати ефективну контрацепцію.</p> <p>У разі настання вагітності під час терапії із застосуванням ЛЗ Мезакар® необхідно негайно звернутися до лікаря для вирішення питання про перехід на альтернативне протиепілептичне лікування. У разі неможливості перейти вагітній жінці на альтернативне лікування протиепілептичними</p>

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 1.4	МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл
		препаратами слід застосовувати монотерапію карбамазепіном у найнижчих ефективних дозах. Крім того, слід застосовувати фолієву кислоту у відповідному дозуванні.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Суїцидальні думки.	При застосуванні карбамазепіну можуть виникати суїцидальні думки та, відповідно, суїцидальна поведінка. Лікаря слід перевірити пацієнта, який отримує ЛЗ Мезакар® , на наявність суїцидальних думок та поведінки і, якщо потрібно, призначити йому відповідне лікування.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у жінок, які годують груддю.	Карбамазепін проникає у грудне молоко (25–60 % концентрації у плазмі крові). Є поодинокі дані щодо розвитку холестатичного гепатиту у тих новонароджених, які зазнали впливу карбамазепіну в антенатальний період або під час годування грудьми. Тому матері, які отримують ЛЗ Мезакар® , можуть годувати грудьми за тієї умови, що немовля спостерігається щодо розвитку можливих ПР.

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

ЛЗ **Мезакар®** має інструкцію для медичного застосування (ІМЗ), яка містить інформацію про застосування ЛЗ, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ **Мезакар®** не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **Мезакар®** у

післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **Мезакар®** за власною ініціативою.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
1.0	13/09/2017	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, тощо). 3. Гематологічна токсичність / пригнічення функції кісткового мозку. 4. Реакції клінічно значущих взаємодій з алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СУРЗА4. 5. Гепатотоксичність / порушення функції печінки. 6. Порушення функції нирок. 7. Порушення з боку серцево-судинної системи. 8. Психічні розлади. 9. Тератогенність / безпека застосування у вагітних жінок. <p>Важливі потенційні ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Суїцидальні думки. <p>Відсутня інформація.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Безпека застосування у жінок, які годують груддю. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Мезакар® був сформований заявником на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації з безпеки застосування карбамазепіну.</p> <p>ПУР був наданий після завершення процедури перереєстрації (наказ МОЗ України від 12.04.2017 № 424) у рамках виконаного зобов'язання заявника, що стало умовою видачі посвідчення про перереєстрацію.</p>
1.1	06/07/2022	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз тощо). 3. Гематологічна токсичність / пригнічення функції кісткового мозку. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків для ЛЗ Мезакар® не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури внесення змін з безпеки* у реєстраційні</p>

		<p>4. Реакції клінічно значущих взаємодій з алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СУРЗА4.</p> <p>5. Гепатотоксичність / порушення функції печінки.</p> <p>6. Порушення функції нирок.</p> <p>7. Порушення з боку серцево-судинної системи.</p> <p>8. Психічні розлади.</p> <p>9. Тератогенність / безпека застосування у вагітних жінок.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p> <p>1. Суїцидальні думки.</p> <p>Відсутня інформація.</p> <p>1. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</p>	<p>матеріали (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар®.</p> <p>*Примітка. Джерела нової інформації з безпеки застосування карбамазепіну:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SPC ЛЗ Tegretol 100 mg/5ml Liquid; - рішення ЕМА від 13.10.2021 щодо необхідності заявникам оновити інформацію з безпеки застосування карбамазепіну (https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/carbamazepine-scientific-conclusions-grounds-variation-terms-marketing-authorisation-psusa-00000539_en.pdf). <p>Зміни внесено у відповідні частини та додатки ПУР.</p> <p>Зміни до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар® затверджені наказом МОЗ України № 1547 від 29.08.2022 р.</p>
<p>1.2</p>	<p>29/08/2022</p>	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <p>1. Реакції гіперчутливості.</p> <p>2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, тощо).</p> <p>3. Гематологічна токсичність / пригнічення функції кісткового мозку.</p> <p>4. Реакції клінічно значущих взаємодій з алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СУРЗА4.</p> <p>5. Гепатотоксичність / порушення функції печінки.</p> <p>6. Порушення функції нирок.</p> <p>7. Порушення з боку серцево-судинної системи.</p> <p>8. Психічні розлади.</p> <p>9. Тератогенність / безпека застосування у вагітних жінок.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків для ЛЗ Мезакар® не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у зв'язку з закінченням процедури внесення змін з безпеки у реєстраційні матеріали (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар® (наказ МОЗ України № 1547 від 29.08.2022 р.).</p> <p>Зміни внесено у відповідні частини та додатки ПУР.</p>

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 1.4	МЕЗАКАР®, суспензія оральна, 100 мг/5 мл	
		<p>1. Суїцидальні думки.</p> <p>Відсутня інформація.</p> <p>1. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</p>	
1.3	07/03/2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз тощо). 3. Гематологічна токсичність / пригнічення функції кісткового мозку. 4. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СУРЗА4. 5. Гепатотоксичність / порушення функції печінки. 6. Порушення функції нирок. 7. Порушення з боку серцево-судинної системи. 8. Психічні розлади. 9. Тератогенність / безпека застосування у вагітних жінок. <p>Важливі потенційні ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Суїцидальні думки. <p>Відсутня інформація.</p> <p>1. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків для ЛЗ Мезакар® не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено в рамках процедури внесення змін з безпеки* у реєстраційні матеріали (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар®.</p> <p>*Примітка. Джерела нової інформації з безпеки застосування карбамазепіну:</p> <p>- оприлюднення Центром оцінки та дослідження лікарських засобів (CDER) FDA застереження від 03.11.2022 щодо застосування лікарських засобів, що містять карбамазепін (carbamazepine), що пов'язане з ризиком виникнення ембріофетальної токсичності при застосуванні під час вагітності, взаємодією з іншими лікарськими засобами та особливостями їх застосування окремими групами населення (https://www.fda.gov/oc/2022/11/03/cder-fda-issues-safety-communication-carbamazepine).</p> <p>Зміни внесено у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
1.4	12/05/2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Реакції гіперчутливості. 2. Серйозні побічні реакції з боку шкіри (синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, тощо). 3. Гематологічна токсичність / пригнічення функції кісткового мозку. 	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків для ЛЗ Мезакар® не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено у рамках процедури внесення змін з безпеки до</p>

		<p>4. Реакції клінічно значущих взаємодій із алкоголем або лікарськими засобами, що є інгібіторами чи індукторами СYP3A4.</p> <p>5. Гепатотоксичність / порушення функції печінки.</p> <p>6. Порушення функції нирок.</p> <p>7. Порушення з боку серцево-судинної системи.</p> <p>8. Психічні розлади.</p> <p>9. Тератогенність / Безпека застосування у вагітних жінок.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p> <p>1. Суїцидальні думки.</p> <p>Відсутня інформація.</p> <p>1. Безпека застосування у жінок, які годують груддю.</p>	<p>реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар® у зв'язку із необхідністю доопрацювання проекту ІМЗ препарату.</p> <p>Зміни внесено у відповідні частини та додатки ПУР.</p> <p>Зміни до реєстраційних матеріалів (ІМЗ/ПУР) ЛЗ Мезакар® затверджені наказом МОЗ України № 1380 від 29.07.2023 р.</p>
--	--	---	--