

## Резюме плану управління ризиками для лікарських засобів

**Мірапекс®**, таблетки по 0,25 мг та 1,0 мг №30 (10x3) у блістерах  
та

**Мірапекс® ПД**, таблетки пролонгованої дії по 0,375 мг, 0,75 мг та 1,5 мг №30 у блістерах.

### **ЧАСТИНА VI РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ПРЕПАРАТУ СИФРОЛ/МІРАПЕКСИН\* (ПРАМІПЕКСОЛ)**

Цей документ являє собою резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Сифрол/Мірапексин. В ПУР детально описані важливі ризики, пов'язані з прийомом препарату Сифрол/Мірапексин, як ці ризики можна мінімізувати та як отримати більше інформації про ризики та невизначеності на фоні прийому препарату Сифрол/Мірапексин (відсутня інформація).

В інструкції для медичного застосування (далі Інструкція) препарату Сифрол/Мірапексин міститься важлива інформація для медичних спеціалістів та пацієнтів щодо застосування препарату Сифрол/Мірапексин.

Це резюме ПУР для препарату Сифрол/Мірапексин слід читати в контексті всієї інформації, включаючи звіт оцінки та його резюме непрофесійною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського препарату (EPAR).

Нові важливі питання або зміни у поточних питаннях будуть включені до оновлених ПУР для препарату Сифрол/Мірапексин.

#### **I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ І ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ**

Таблетки Сифролу/Мірапексину, включаючи таблетки пролонгованої дії, схвалені для лікування ознак та симптомів ідіопатичної хвороби Паркінсона (ХП) у дорослих як монотерапія (без леводопи) або у комбінації з леводопою протягом перебігу захворювання до пізніх стадій, коли ефект леводопи знижується або стає нестійким і виникає коливання терапевтичного ефекту (феномен «включення-виключення»). Таблетки Сифролу/Мірапексину показані для симптоматичного лікування синдрому неспокійних ніг від помірного до важкого ступеня (СНН) у дорослих (повний перелік показань наведений в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу). В якості діючої речовини він містить праміпексол та застосовується перорально.

Більш детальну інформацію про оцінку користі препарату Сифрол/Мірапексин можна знайти в EPAR для препарату Сифрол/Мірапексин, включно з його стислим викладенням простою мовою, на веб-сайті Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), на веб-сторінці лікарських засобів.

#### **II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ВИЯВЛЕННЯ РИЗИКІВ**

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату Сифрол/Мірапексин, а також заходи для мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження з більш детального вивчення ризиків, пов'язаних із застосуванням препарату Сифрол/Мірапексин, наведені нижче.

Заходи для мінімізації ризиків застосування лікарських засобів:

- Особлива інформація, наприклад, попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного використання, в інструкції для медичного застосування для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки — кількість лікарського засобу в упаковці обрана для того, що забезпечити його правильне використання;
- Статус відпуску лікарського засобу — спосіб, в який лікарський засіб потрапляє до пацієнта (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики його застосування.

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

*\*В Україні препарат Сифрол/Мірапексин зареєстрований під торговельними марками Мірапекс® та Мірапекс® ПД*

*План управління ризиками, версія 12.0*

Окрім цих заходів, постійно збирається та регулярно аналізується інформація про небажані реакції, включаючи оцінку Періодично оновлюваного звіту з безпеки (PSUR), щоб за необхідності негайно вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять рутинні заходи з фармаконагляду.

#### II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням препарату Сифрол/Мірапексин, являють собою ризики, які вимагають вжиття спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації, отже, цей лікарський засіб можна застосовувати безпечно. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики являють собою проблеми, стосовно яких є достатньо доказів зв'язку із прийомом препарату Сифрол/Мірапексин. Потенційні ризики являють собою проблеми, стосовно яких зв'язок із прийомом цього препарату можливий на підставі наявних даних, але цей зв'язок досі не встановлений та вимагає подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація про безпеку лікарського засобу, що наразі відсутня та має бути зібрана (наприклад, про довгострокове застосування лікарського засобу).

Важливі ідентифіковані ризики	Розлади імпульсного контролю (РІК), такі як патологічна тяга до здійснення покупок, патологічна тяга до азартних ігор, гіперсексуальність, компульсивне переїдання та інші порушення імпульсного контролю
	Галюцинації та сплутаність свідомості
	Синдром відміни агоністів дофаміну (СВАД)
Важливі потенційні ризики	Дистонія (наприклад, антеколіс, камптокормія, плевротонус)
Відсутня інформація	Відсутні

#### Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

<b>II.B Резюме важливих ризиків</b>	
<b>Важливий ідентифікований ризик: Розлади імпульсного контролю (РІК), такі як патологічна тяга до здійснення покупок, патологічна тяга до азартних ігор, гіперсексуальність, компульсивне переїдання та інші порушення імпульсного контролю</b>	
Дані, що свідчать про зв'язок ризику з лікарським засобом	РІК вважаються класовим ефектом агоністів дофаміну, включаючи праміпексол. Проте, також були визначені фактори ризику, що не є фармакологічними. Сьогодні показники частоти виникнення, опубліковані в літературних джерелах, дуже різняться залежно від методології індивідуального дослідження та проаналізованих популяцій. Крім того, ймовірно існують відмінності в частоті та показнику звітування РІК, котрі залежать від країни та культури. Необхідне проведення контрольованих проспективних досліджень. Загальна частота виникнення РІК у плацебо-контрольованих випробуваннях праміпексолу за обома показаннями була низькою. На підставі результатів клінічних та постреєстраційного застосування РІК, такі як компульсивне переїдання, патологічна тяга до здійснення покупок, патологічна тяга до азартних ігор, гіперсексуальність та інші приклади неадекватної поведінки, були визнані важливим ідентифікованим ризиком для праміпексолу.

#### II.B Резюме важливих ризиків (продовження)

<b>Важливий ідентифікований ризик: Розлади імпульсного контролю (РІК), такі як патологічна тяга до здійснення покупок, патологічна тяга до азартних ігор, гіперсексуальність, компульсивне переїдання та інші порушення імпульсного контролю (продовження)</b>
--

Фактори та групи ризику	<p>У пацієнтів, які отримують агоністи дофаміну, частіше спостерігаються РІК, ніж у тих, хто не отримує такого лікування (17,1% проти 6,9%; відношення ризиків [ВР]=2,72; 95%-ний довірчий інтервал [ДІ]: 2,08, 3,54; P&lt;0,001). Частота РІК при застосуванні праміпексолу та ропініролу була однаковою (17,7% проти 15,5%; ВР=1,22; 95%-ний ДІ: 0,94, 1,57; P=0,14). Незважаючи на те, що замісна дофаміноterapia є основним фактором ризику виникнення РІК у пацієнтів з ХП, в цій популяції також були виявлені такі нефармакологічні фактори ризику РІК, як ранній вік початку хвороби, чоловіча стать, зловживання алкоголем або патологічна тяга до азартних ігор в особистому чи сімейному анамнезі, пошук новизни і когнітивні або психічні розлади.</p> <p>У пацієнтів з СНН також спостерігались РІК. Деякі дослідження повідомляють, що навіть без лікування пацієнти з СНН мали схильність до «ризикованого вибору» при проведенні ігрової задачі Айова, що могло призвести до розвитку розладів імпульсного контролю. Таким чином, РІК при ідіопатичному СНН можуть бути спричинені не тільки дофамінергічним лікуванням, а й певною схильністю, обумовленою самим захворюванням. Крім того, у пацієнтів з ХП і СНН були відзначені значно більша частота РІК, ніж у тих, хто не мав СНН (50% проти 26%, P=0,03), особливо компульсивного переїдання та інші психологічно-поведінкові характеристики, тому було висунуте припущення, що СНН як такий може бути фактором ризику імпульсивної поведінки при ХП.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування. Рецептурний препарат. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик: Галюцинації та сплутаність свідомості</b>	
Дані, що свідчать про зв'язок ризику з лікарським засобом	<p>Галюцинації та сплутаність свідомості є визнаними побічними ефектами лікування агоністами дофаміну та левадопи і включені до Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. В плацебо-контрольованих випробуваннях при застосуванні за обома показаннями у 6,78% пацієнтів, які отримували праміпексол, спостерігались галюцинації та сплутаність свідомості проти 3,37% в групі плацебо.</p>
Фактори та групи ризику	<p>Сприятливий вплив лікування при ХП-асоційованому психозі підтверджений принаймні для дофамінергічних агоністів, але між дофамінергічним лікуванням та наявністю або вираженістю галюцинації не був виявлений простий дозозалежний зв'язок. Основним ендогенним немодифікованим фактором ризику є порушення когнітивних функцій. Інші супутні фактори включають літній вік/значну тривалість ХП, ступінь тяжкості захворювання, зміну характеру сну, денну сонливість і, можливо, депресію та вегетативну дистонію. В 12-річному спостережному дослідженні за участю 230 пацієнтів з ХП з Норвегії незалежними факторами ризику нового початку ХП-асоційованого психозу були більш високі левадопа-еквівалентні дози на вихідному рівні (ВР=1,26 на 100 мг; 95%-ний ДІ: 1,06, 1,50; P=0,01), ймовірне порушення фази сну зі швидким рухом очей на вихідному рівні (ВР=3,52; 95%-ний ДІ: 1,27, 9,79; P=0,02), літній вік на початку моторних симптомів (ВР=1,07; 95%-ний ДІ: 1,02, 1,12; P=0,003) і тривалість періоду спостереження (ВР=1,19; 95%-ний ДІ: 1,08, 1,32; P=0,001).</p>

## II.B Резюме важливих ризиків (продовження)

<b>Важливий ідентифікований ризик: Галюцинації та сплутаність свідомості (продовження)</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами» Інструкції для медичного застосування. Рецептурний препарат. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
<b>Важливий ідентифікований ризик: Синдром відміни агоністів дофаміну (СВАД)</b>	
Дані, що свідчать про зв'язок ризику з лікарським засобом	СВАД описаний в літературі як синдром відміни, що складається з немоторних симптомів, таких як апатія, тривожність, депресія, втомлюваність, надмірне потіння і біль, що виникають у пацієнтів, яким значно знижують дозу агоністів дофаміну. Розуміння патогенезу цього синдрому все ще триває. Інформація щодо СВАД переважно базується на ретроспективному аналізі медичних карт та даних одного проспективного неекспериментального дослідження. Дані обмежені щодо патофізіології, потенційної ролі основного захворювання, диференціальної діагностики, методів лікування та факторів ризику. Однак, виходячи із сукупності даних, щонайменше обґрунтовано підозрюється причинно-наслідковий зв'язок щодо СВАД.
Фактори та групи ризику	Незважаючи на отримання повідомлень про розвиток СВАД серед пацієнтів із синдромом неспокійних ніг, DAWS переважно були зареєстровані у пацієнтів із ХП. Таким чином, було підняте питання про те, чи саме ХП або більш високі дози агоністів дофаміну, які використовуються для лікування ХП, можуть бути фактором ризику розвитку СВАД. Вважається, що наявність РІК та більш високі дози дофамінергічних препаратів є основними факторами ризику розвитку СВАД і в цьому контексті було висунуте припущення, що ці пацієнти можуть мати підвищену схильність до формування залежності. Дослідження показало, що серед пацієнтів з РІК куріння в анамнезі збільшує ймовірність виникнення СВАД, що знову поставило питання про загальну схильність до залежності. В цьому ж дослідженні СВАД не був пов'язаний з будь-яким конкретним типом агоністів дофаміну або зі швидкістю зниження дози або повною чи частковою відміною агоніста дофаміну. У ретроспективному аналізі медичних карт на предмет СВАД, представленому Garcia et al. у 2016 році близько 58% пацієнтів із СВАД не мали в анамнезі РІК, що дозволяє припустити, що РІК не є важливим для розвитку СВАД. Вважається, що факторами ризику є не тільки висока добова доза агоністів дофаміну і значна тривалість їхнього використання, але й супутнє призначення леводопи. Останні дані щодо СВАД показали, що пацієнти з глибокою стимуляцією мозку можуть піддаватися більш високому ризику.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування. Рецептурний препарат. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

## II.B Резюме важливих ризиків (продовження)

<b>Важливий потенційний ризик: Дистонія (наприклад, антеколіс, камптокормія, плевротонус)</b>	
Дані, що свідчать про зв'язок 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 атрофією. Незважаючи на те, що такі лікарські засоби, як нейролептики, потенційно можуть викликати дистонію, роль агоністів дофаміну в розвитку подібних патологій незрозуміла. Частота спостережуваних явищ в плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях праміпексолу була нижчою, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Післяреєстраційні дані обмежені та базуються на повідомленнях про окремі випадки. Повідомлялось про виникнення дистонії у пацієнтів з ХП під час коригування дози різних дофамінергічних препаратів. Отже, дистонія ймовірно пояснюється прогресуванням захворювання або ефектами титруванням дофамінергічних препаратів. На підставі наявних даних про випадки не можна зробити остаточний висновок про вплив праміпексолу на розвиток подібних явищ. Після розгляду післяреєстраційних даних був зроблений висновок про відсутність чіткого причинно-наслідкового зв'язку з будь-якими формами дистонії, однак існує принаймні обґрунтована підозра щодо причинно-наслідкового зв'язку з «антеколісом» (нахилом або висуненням голови вперед). Для інших форм дистонії, таких як камптокормія (нахил тіла вперед) і плевротонус (синдром «Пізанської вежі») не було виявлено достатньо доказів. Проте БІ застосовував консервативний підхід і визнав дистонію (наприклад, антеколіс, камптокормія, плевротонус) важливим потенційним ризиком для праміпексолу, згідно з пропозицією Комітету з оцінки ризиків фармаконагляду від 2017 року.
Фактори та групи ризику	На додаток до переважно постраждалої популяції пацієнтів з ХП наявна інформація з безпеки не вказує на специфічні фактори ризику щодо дистонії у пацієнтів, які отримують праміпексол. Післяреєстраційні дані описують виникнення дистонії у пацієнтів з ХП під час коригування дози різних дофамінергічних препаратів. Отже, дистонія ймовірно пояснюється прогресуванням захворювання або ефектами титруванням дофамінергічних препаратів.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування. Рецептурний препарат. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

## **II.C План проведення післяреєстраційних досліджень**

### **II.C.1 Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Дослідження, які є спеціальним зобов'язанням або умовою отримання реєстраційного посвідчення на препарат Сифрол/Мірапексин, не проводились.

### **II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку**

В плані фармаконагляду відсутні поточні та заплановані додаткові фармакологічні дослідження чи інші заходи.