

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Іринотекан
ФаРес, концентрат для розчину для інфузій, 20 мг/мл
Міжнародна непатентована назва: Irinotecan**

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Колоректальний рак (КРР) також відомий як рак кишечника або рак товстої кишки. Цей рак розвивається з товстої або прямої кишки, які є частинами товстого кишечника.

Рівень захворюваності та смертності від КРР помітно різниться у всьому світі. За даними Світової організації охорони здоров'я GLOBOCAN, КРР є третім за частотою діагностики раком у чоловіків та другим – у жінок, у 2020 році було зафіксовано більш ніж 1.9 мільйонів нових випадків та приблизно 935,000 випадків смерті. Рівень захворюваності та смертності значно вищий у чоловіків, ніж у жінок.

Найвищі показники захворюваності на КРР у Австралії та Новій Зеландії, Європі та Північній Америці, а найнижчі в Африці та Південно-Центральній Азії. Ці географічні відмінності можливо пояснюються відмінностями в раціоні харчування та впливі навколишнього середовища, які накладаються на генетично обумовлену сприйнятливості.

VI.2.2. Резюме переваг лікування

У дослідженні Saltz та ін (n = 683) 231 пацієнту було призначено іринотекан, фторурацил та лейковорин; 226 - фторурацил та лейковорин та 226 пацієнтів отримували лише іринотекан. Щотижневе лікування іринотеканом, фторурацилом та лейковорином перевершує широко застосовуваний режим фторурацилу та лейковорину при метастатичному КРР з точки зору виживання без прогресування захворювання та загальної виживаності.

Douillard та співавт. досліджували ефективність іринотекану, фторурацилу та лейковорину (група іринотекану, n = 199) або лише фторурацилу та лейковорину (група без іринотекану, n = 188) у якості лікування першої лінії при метастатичному КРР у 387 пацієнтів. Час до прогресування КРР був значно довшим у групі іринотекану, ніж у групі без іринотекану (в середньому 6,7 проти 4,4 місяця) та загальна виживаність була вищою у групі іринотекану (в середньому 17,4 проти 14,1 місяця). Falcone та співавт. провели порівняльне дослідження ефективності застосування фторурацилу, лейковорину, оксаліплатину та іринотекану (FOLFOXIRI) з фторурацилом, лейковорином та іринотеканом (FOLFIRI) у якості терапії першої лінії у пацієнтів з метастатичним КРР. Загалом у дослідженні взяло участь 244 пацієнта. Режим FOLFOXIRI покращив виживання пацієнтів без прогресування захворювання та загальну виживаність порівняно з FOLFIRI (22,6 проти 16,7 місяців відповідно), з підвищеною, але допустимою токсичністю у пацієнтів з метастатичним КРР із сприятливим прогнозом.

VI.2.3 Відсутня інформація щодо переваг лікування

Застосовувати Іринотекан ФаРес пацієнтам з порушенням функцій нирок не рекомендується, оскільки дослідження щодо застосування іринотекану такій категорії пацієнтів не проводили.

Даних щодо застосування іринотекану вагітним жінкам немає. Невідомо, чи проникає іринотекан у грудне молоко людини

Інформація стосовно впливу іринотекану на репродуктивну функцію людини відсутня.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Відстрочена діарея	Іринотекан може викликати діарею, яка в деяких випадках може бути важкою. Вона може початися через кілька годин або пару днів після введення іринотекану. Якщо діарею не лікувати, це може призвести до зневоднення та серйозного дисбалансу, що може загрожувати життю.	Якщо діарея починається більше ніж через 24 години після інфузії (відстрочена діарея), слід негайно застосувати будь-яке протидіарейне лікування, призначене медичним працівником. Необхідно випити негайно велику кількість рідини (води, газованих напоїв, супу або спеціальних засобів, що застосовуються при зневодненні). Медичний працівник може призначити препарати проти блювання перед введенням іринотекану.
Зниження рівня лейкоцитів (гематологічні розлади)	Зниження рівня лейкоцитів (нейтропенія) є одним з основних токсичних проявів іринотекану, що не залежить від дозування. Нейтропенія є основним проявом, тоді як тромбоцити вражаються рідше і менш серйозно. Зниження є оборотним і нетривалим. У монотерапії нейтропенія спостерігалася у 78,7% пацієнтів і була важкою (кількість нейтрофілів <500 клітин/мм ³) у 22,6% пацієнтів. Повне відновлення показників зазвичай тривало до 22 днів. Якщо у пацієнтів спостерігається лихоманка, це може бути симптомом інфекції, пов'язаної з нейтропенією, що вимагає негайного лікування.	Необхідно виконати аналіз крові, щоб перевірити, чи є у пацієнта достатня кількість клітин крові перед початком лікування та під час лікування. Якщо у пацієнта висока температура, особливо одночасно з діареєю, необхідно негайно звернутися до медичного працівника.
Гострий та важкий холінергічний синдром	Гострий холінергічний синдром - поєднання діареї, болю в животі, пітливості, слюзотечі та надмірного слиноутворення.	У разі наявності якихось із цих симптомів, необхідно негайно звернутися до медичного працівника. Медичний працівник може змінити лікування.
Утруднення дихання	Інтерстиціальні захворювання	У разі наявності проблем з

(Інтерстиціальні захворювання легень)	легень є нечастими під час терапії іринотеканом. Інтерстиціальні захворювання легень у рідкісних випадках може призвести до смерті. До факторів ризику, які, можливо, пов'язані з розвитком інтерстиціальних захворювань легень, відносять застосування препаратів, токсичних щодо легень та променеви терапію. До та під час терапії іринотеканом пацієнти з факторами ризику повинні ретельно контролюватися щодо наявності симптомів розладів з боку дихальної системи.	диханням необхідно негайно звернутися до медичного працівника. Медичний працівник може змінити лікування.
Ішемічні явища міокарда	Після терапії іринотеканом спостерігаються ішемічні явища міокарда особливо у пацієнтів з факторами ризику (наприклад паління, підвищений артеріальний тиск, ожиріння).	Необхідно повідомити медичного працівника про наявність захворювань серця або якщо до початку терапії іринотеканом застосовувалися препарати для лікування раку. Медичний працівник повинен уважно стежити за станом пацієнта і обговорити з ним, як можна зменшити фактори ризику (куріння, високий кров'яний тиск, ожиріння тощо).
Інфекції	Іринотекан може збільшити ризик зараження інфекцією. Необхідно негайно повідомити медичного працівника у разі появи ознак інфекції, таких як лихоманка (38 ° С і вище), озноб, біль під час сечоспускання, поява кашлю або виділення мокротиння.	Необхідно уникати контактів з інфікованими людьми і негайно повідомити медичного працівника у разі появи ознак інфекції.
Токсичність у пацієнтів зі зниженою активністю уридиндифосфату глюкуронілтрансферази (UGT1A1)	Уридиндифосфат-глюкуронілтрансфераза 1A1 (UGT1A1) бере участь у метаболічній інактивації SN-38, активного метаболіту іринотекану, з утворенням неактивного SN-38-глюкуроніду (SN-38G). У пацієнтів зі зниженою активністю UGT1A1 може розвинути гематологічна токсичність (токсичність з боку	Пацієнтам зі зниженою активністю UGT1A1 слід застосовувати звичайну початкову дозу іринотекану. Водночас за такими пацієнтами слід спостерігати щодо проявів гематологічної токсичності. Для пацієнтів, у яких під час попередніх курсів лікування вже виникали прояви гематологічної токсичності,

	крові) після введення середніх або високих доз іринотекану.	слід розглянути можливість зниження початкової дози іринотекану.
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІАЛЬНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Взаємодія лікарського засобу з індукторами СYP3A	Кілька досліджень показали, що одночасний прийом препаратів, що індують СYP3A, наприклад, препаратів, що застосовуються для лікування судом (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн), препаратів, що застосовуються для лікування туберкульозу (рифампіцин), призводить до зниження ефективності іринотекану.
Взаємодія лікарського засобу з інгібіторами СYP3A	Одночасне застосування препаратів-інгібіторів СYP3A, наприклад, лікарських засобів, що застосовуються для лікування грибкової інфекції (кетоконазол, ітраконазол, вориконазол та позаконазол), лікарських засобів, що застосовуються для лікування бактеріальної інфекції (кларитроміцин, еритроміцин та телітроміцин), лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку (кризотиніб та майзелібіз), може призвести до підвищення рівня іринотекану в крові.
Взаємодія між іринотеканом та нервово-м'язовими блокаторами, що застосовуються під час загальної анестезії та операції (суксаметоній)	Не можна виключати взаємодію між іринотеканом та нервово-м'язовими блокаторами. Необхідно повідомити медичного працівника у разі використання, в тому числі і нещодавнього або можливого використання нервово-м'язових блокаторів.
Взаємодія між іринотеканом та пероральними антикоагулянтами (антагоністи вітаміну К – препарати, що розріджують кров, такі як варфарин)	Застосування антикоагулянтів є поширеним через підвищений ризик тромботичних подій, наприклад синці або кровотечі. Медичні працівники повинні частіше виконувати аналіз крові під час лікування іринотеканом.
Пацієнти похилого віку	Спеціальних досліджень у пацієнтів літнього віку (≥ 70 років) не проводилось. Через зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки, у пацієнтів літнього віку дози іринотекану слід підбирати з обережністю.
Пацієнти з непрохідністю кишечника	Не слід використовувати іринотекан в разі хронічного запального захворювання кишечника та/або непрохідності кишечника.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Пацієнти із порушеннями функції нирок	Дані про застосування іринотекану пацієнтам із проблемами нирок обмежені. Іринотекан не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції нирок.
Вагітність та лактація	Іринотекан не можна застосовувати вагітним жінкам, оскільки він може завдати шкоди плоду. Жінкам також слід уникати

	вагітності під час лікування іринотеканом. Чоловіки та жінки повинні застосовувати адекватну контрацепцію під час лікування іринотеканом, протягом 1 місяця після лікування (жінки) та до 3 місяців (чоловіки). Оскільки іринотекан може бути шкідливим для немовлят, яких годують груддю, на час лікування іринотеканом годування груддю слід призупинити.
Вплив на фертильність	Немає даних щодо впливу іринотекану на репродуктивну функцію. У дослідженнях на тваринах були документально зареєстровані побічні реакції іринотекану на репродуктивну функцію потомства тварин.
Застосування у дітей	Іринотекан не слід застосовувати дітям

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

Лікарський засіб має коротку характеристику препарату, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати ліки, а також описує ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Інформація для пацієнтів доступна простою мовою в листівці з упаковкою. Заходи, перелічені в цих документах, відомі як "рутинні заходи мінімізації ризиків". Коротка характеристика лікарського засобу та листівка з упаковкою є частиною інформації про ліки.

Власник дозволу на продаж вважає, що запропоновані рутинні заходи щодо мінімізації ризику стосуються інформації з метою мінімізації ризику застосування Іринотекану ФаРес. Тим не менш, будь-які зміни у профілі ризик та користь при застосуванні іринотекану, які можуть зажадати заходів щодо мінімізації ризику, будуть представлені у майбутніх оновленнях ПУР.

Цей препарат не має додаткових заходів щодо мінімізації ризику.

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

Не застосовується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	-	-	-
0.2.	20.01.2021	Перелік ризиків приведений у відповідність до ризиків по діючій речовині.	Лист від ДЕЦ №12733/16ф від 17.09.2020