

**Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Доксорубіцин
ФаРес, розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл**
Міжнародна непатентована назва: Doxorubicin Hydrochloride

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Доксорубіцин ФаРес - це хіміотерапевтичний препарат, який містить діючу речовину доксорубіцину гідрохлорид і використовується для лікування кількох онкологічних захворювань.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Рак молочної залози

У всьому світі рак молочної залози становить 22,9% усіх онкологічних захворювань у жінок. Найбільш вагомим успіхом у лікуванні пухлин дорослих стали поліпшені показники виживання в результаті медикаментозної терапії, що впливає на весь організм після місцевого хірургічного лікування раку молочної залози (ад'ювантна терапія). Більше третини жінок, які в іншому випадку померли б від метастатичного раку молочної залози, залишаються вільними від хвороб під час лікування відповідною схемою

Рак м'яких тканин (саркома) і рак кісток (остеогенна саркома)

Саркома м'якої тканини - це форма саркоми, яка розвивається в сполучній тканині. Визнано приблизно 20 різних груп саркоми м'яких тканин. В цілях лікування більшість сарком м'яких тканин можна розглядати разом. Саркоми м'яких тканин є відносно рідкісними видами раку. На них припадає менше 1% усіх нових випадків раку щороку. Рабдіоміосаркома - найпоширеніша злоякісна пухлина м'яких тканин у немовлят та дітей. Це пухлина, що розвивається зі скелетної мускулатури. Остеогенні саркоми або кісткові саркоми - це тип раку, який починається в кістці. Вони рідше, ніж саркоми м'яких тканин (0,2% всіх нових злоякісних новоутворень). На остеосаркому припадає майже 45% усіх кісткових сарком, хондросаркома - 20% - 25%, саркома Юінга - 10% - 15%.

Рак легенів (дрібноклітинний рак легенів)

Дрібноклітинний рак - 15% раку легенів - включає кілька гістологічних підтипів. Повна відповідь необхідна для довготривалого виживання. Коли після хірургічного втручання проводиться хіміотерапія, загалом застосовуються сучасні комбіновані програми хіміотерапії, як правило, включають циклофосфамід, доксорубіцин, вінкрисдин або етопозид. При широкомасштабному захворюванні лікування діючою хіміотерапією дає загальний коефіцієнт реакції 60 - 80%.

Рак лімфоїдної тканини (лімфома Ходжкіна та неходжкінська лімфома)

Лімфома - це тип раку крові лейкоцитів, які з часом утворюють пухлину. Хвороба Ходжкіна є одним з найбільш відомих видів лімфоми і відрізняється від інших форм своїм прогнозом і кількома патологічними ознаками. Інші типи лімфом відомі як неходжкінські лімфоми. Пацієнти з локалізованою лімфомою Ходжкіна виживають понад 90% часу. Все частіше пацієнтів з усіма стадіями лімфоми Ходжкіна спочатку лікують хіміотерапією. Довготривалість виживання без хвороб у пацієнтів із запущеною хворобою може бути досягнута у > 75% пацієнтів, у яких відсутня хвороба, що вражає низку органів та тканин, та у 50% - 70% пацієнтів із симптомами, що вражають весь організм. Введення поліхіміотерапії перетворило лімфому

Ходжкіна з невиліковного захворювання в злоякісне захворювання з одним з найвищих показників вилікування.

Окремі види раку крові (гострий лімфобластний або мієлобластний лейкоз)

Лейкемія - це різновид раку крові. Гострий лейкоз характеризується швидким збільшенням кількості незрілих клітин крові. Виходячи з типу клітин крові, гострі лейкози діляться на гострі лімфобластні лейкози (ВСІ) та гострі мієлоїдні лейкози. Лікування нещодавно діагностованих хворих на гострий лейкоз поділено на 2 фази, індукційне та післяремісійне лікування. Початкова мета - викликати швидку повну ремісію. Після отримання повної ремісії необхідно продовжити терапію для продовження виживання. Індукція тривалої першої повної ремісії має вирішальне значення для довготривалої виживаності без хвороб при гострому лейкомі. Швидкість вилікування залежить від типу лейкозу, а також від віку пацієнта.

Рак кісткового мозку (множинна мієлома)

Множинна мієлома (також відома як мієлома плазматичних клітин) - це рак особливого типу лейкоцитів, що відповідає за вироблення антитіл (плазматичних клітин) у кістковому мозку. Множинна мієлома розвивається у 6,1 на 100 000 людей на рік. Множинна мієлома вважається невиліковною, але піддається лікуванню. При звичайному лікуванні середня виживаність становить 3–4 роки, яка може бути продовжена до 5–7 років або довше при прогресивному лікуванні.

Рак ендометрію (гінекологічний рак, що виникає з оболонки матки або утроби)

Приблизно 75% усіх карцином, що виникають із слизової оболонки матки або утроби, є аденокарциномами, тобто залозистого тканинного походження. Пацієнтів із хворобою IV стадії лікують опроміненням, хірургічними та / або прогестаційними препаратами (18). Відповіді на прогестини виникають у 20 - 40% пацієнтів (12). Хіміотерапія не дуже успішна при запущеній карциномі ендометрію.

Карцинома щитовидної залози (розширена папілярна / фолікулярна карцинома щитовидної залози, анапластична карцинома щитовидної залози)

Карцинома щитовидної залози є найпоширенішим злоякісним захворюванням ендокринної системи. Диференційовані пухлини, такі як папілярний рак щитовидної залози або фолікулярний рак щитовидної залози, часто піддаються лікуванню. На противагу цьому анапластичний рак щитовидної залози є агресивним і погано реагує на лікування. Добре диференційовані форми раку щитовидної залози, папілярний рак щитовидної залози та фолікулярний рак щитовидної залози лікуються хірургічним шляхом, гормоно-супресійною терапією та радіоїодом. Цитостатичні препарати в основному застосовуються при анапластичних карциномах щитовидної залози, а також при прогресуючих метастатичних диференційованих карциномах, коли існує резистентність проти радіоїодотерапії. Життєвий ефект хіміотерапії загалом не доведений, але в окремих випадках є вражаючі реакції

Певні типи раку сечового міхура (місцево розвинені або метастатичні стадії)

Stage I of this disease is superficial, stages II and III diseases are infiltrating with positive lymph nodes, in stage IV disease there is invasion of adjacent structures, lymph node invasion and distant extension. Treatments are based on the extent and depth of invasion of the tumour within the primary site and the presence or probability of metastatic spread. Therapy within the urinary bladder is usually recommended for recurrent disease.

Повторно виниклий рак яєчників

Менше 5% усіх пухлин яєчників є зародковими клітинами. Більшість злоякісних пухлин зародкових клітин ліквідуються хіміотерапією після операції. Стромальні пухлини яєчників становлять <10% пухлин яєчників. Ні променева терапія, ні хіміотерапія не були задокументовані для стабільної ефективності, основним методом лікування залишається хірургічне лікування.

Певний рак нирки, що виникає в дитинстві (пухлина Вілмса)

Пухлина Вілмса - це ембріональне злоякісне утворення нирок, яке виникає із залишків незрілої нирки. Пухлина Вілмса є найпоширенішою первинною злоякісною нирковою пухлиною в дитячому віці. Резекція є основним засобом досягнення місцевого контролю над пухлиною Вілмса, при цьому променева терапія зарезервована для місцево розвинених або метастатичних захворювань. Резекцію можна легше провести після регресу пухлини. Пухлина Вілмса реагує на променеву терапію. У III стадії захворювання променева терапія є більш ефективною при призначенні хіміотерапії доксорубіцином, вінкристином та дактиномицином.

Рак нервової тканини у дітей (розвинена нейробластома)

Нейробластома - найпоширеніша злоякісна пухлина серед дітей. Хірургія відіграє головну роль у лікуванні нейробластоми початкової стадії. Більшість немовлят та дітей з нейробластомами мають метастатичні форми захворювання. Променева терапія застосовується як для зменшення частоти локальних рецидивів пухлини, так і для викорінення віддалених метастазів.

VI.2.2. Резюме переваг лікування

Доксорубіцин, виявлений понад 30 років тому, зараз є одним із найпоширеніших препаратів, що пригнічують ріст та поширення ракових клітин у сучасній клінічній практиці для лікування багатьох новоутворень, включаючи гострі лейкемії, злоякісні лімфоми та численні пухлини. Його вводять як окремий засіб, так і як частину комбінованих схем; Це стандартна речовина в клінічних дослідженнях і, як правило, в медичних підручниках називається стандартним препаратом.

- Більше 90% пацієнтів із локально розвиненим раком молочної залози виявляють кращу реакцію на схеми багатолікарської хіміотерапії, що включають антрациклін (наприклад, доксорубіцин). Такі підходи призводять до довготривалого виживання без хвороб приблизно у 30-50% пацієнтів. Результати Оксфордського оглядового аналізу, останнього аналізу 1998 року, в який були включені результати 69 рандомізованих досліджень, в яких брали участь приблизно 30 000 жінок, свідчать про невелику додаткові переваги з антрациклінами, що спостерігалось і в інших індивідуальних випробуваннях.

- При ад'ювантній хіміотерапії при раку м'яких тканин (саркомі) основою є схеми на основі доксорубіцину. 14 досліджень з загальною кількістю 1568 пацієнтів були включені в кількісний та статистичний аналіз 1997 року з медіаном спостереження 9,4 року. Було встановлено, що виживаність без хвороб за 10 років покращилася з 45% до 55% ($p = 0,0001$). Кількісний та статистичний аналіз 14 рандомізованих випробувань прогресивної хіміотерапії (при рабдоміосаркомі та саркомі Юінга) виявив дуже значне поліпшення місцевого контролю та виживання без хвороб на користь хіміотерапії на основі доксорубіцину.

- Під час лікування віх лімфоми Ходжкіна було вироблено схеми MOPP (мехлоретамин + вінкристин + прокарбазин + преднізолон) та ABVD (доксорубіцин + блеоміцин + вінбластин + дакарбазин). Новий режим, що містить доксорубіцин BEACOPP (блеоміцин, етопозид,

доксорубіцин, циклофосфамід, вінкрестин, прокарбазин, преднізолон) дав вражаючі результати (наприклад, більша швидкість повної ремісії) як у стандартних, так і в ескалаційних дозах. У неходжкінських лімфомах одномоно або комбінована хіміотерапія призводить до повних або відмінних часткових реакцій у 60% - 80% пацієнтів. Доксорубіцин є провідним засобом у схемах проти неходжкінських лімфом.

- При гострому мієлоїдному лейкозі в дослідженні 1986 р. доксорубіцин був включений до схеми цитарабін + вінкрестин + доксорубіцин. Повний показник відповіді (64%) та час виживання були дуже схожими на інші схеми лікування на основі даунорубіцину. Антрацикліни є частиною стандартного лікування при гострому лейкозі. Найпоширеніші схеми індукції для повної ремісії складаються з комбінованої терапії цитарабіном та антрациліном (наприклад, доксорубіцином).

- При лікуванні карциноми щитовидної залози найбільший досвід є щодо доксорубіцину в монотерапії або в поєднанні з цисплатиною: із 148 пацієнтів, які отримували лікування лише доксорубіцином, у 48 (32%) був клінічний ефект, з 123 пацієнтів, які отримували різні препарати (в основному містять доксорубіцин) клінічний ефект був у 47 (38%). Хіміотерапія для симптоматичного, широко розповсюдженого метастатичного раку щитовидної залози, який не відповідає радіоїоду, може періодично спричиняти паліацію короткої дальності. Доксорубіцин є найефективнішим цитостатичним препаратом при всіх формах раку щитовидної залози, як одноразовий, так і в режимах на основі доксорубіцину.

- При лікуванні раку сечового міхура доксорубіцин та цисплатинові схеми мали стійку ефективність у майже 40% пацієнтів і є найкращою поточною терапією раку сечового міхура. В цілому, режим прийому MVAC, що включає доксорубіцин (метотрексат + вінбластин + доксорубіцин + цисплатин), у більшості випадків повинен розглядатися як найбільш ефективний режим. В інших випробуваннях доксорубіцин, як правило, є частиною схем із сприятливими наслідками.

(Модуль 2.5)

VI.2.3 Відсутня інформація щодо переваг лікування

Доксорубіцин, виявлений понад 30 років тому, є добре відомою діючою речовиною. Його вивчали в різних країнах світу. До лікуваних пацієнтів входили спеціальні групи пацієнтів, такі як діти, люди похилого віку та вагітні жінки. Залишилися невідомими можливі взаємодії з нещодавно розробленими препаратами.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Пригнічення вироблення кісткового мозку клітин крові та тромбоцитів (мієлосупресія)	Лікування доксорубіцином, ймовірно, може пошкодити кістковий мозок, що призведе до зменшення кількості	Перед кожним циклом лікування необхідно проводити контроль показників крові. Якщо кістковий мозок сильно пошкоджений, ваш лікар

	лейкоцитів і тромбоцитів, що може зробити вас більш сприйнятливими до інфекцій та кровотеч. Це також викликає зменшення кількості еритроцитів (анемія), внаслідок чого шкіра блідне, з'являється слабкість або задишка. Більше 1 пацієнта з 10 страждає від ураження кісткового мозку (мієлосупресія).	може зменшити, скасувати або відстрочити лікування. Не допускається прийом доксорубіцину, якщо знижена продукція клітин крові, порушення функції кісткового мозку (мієлосупресія) або запалення рота (стоматит) через попереднє лікування протипухлинними препаратами та / або променевою терапією.
Пошкодження серцевого м'яза (кардіотоксичність)	Доксорубіцин, ймовірно, викликає запалення серцевого м'яза (кардіоміопатія). Це може мати особливу ймовірність, якщо у вас в анамнезі є серцеві захворювання, старше 70 років або раніше ви лікувалися доксорубіцином (або іншими препаратами, пов'язаними з антрацикліном) або опроміненням грудної порожнини. Загальну сукупну дозу 450-550 мг / м ² не слід перевищувати, оскільки при більш високих дозах ризик розвитку серцевої недостатності значно збільшується, особливо у дітей та пацієнтів із серцевою хворобою в анамнезі. Для дітей максимальна сукупна доза зазвичай становить 300 мг / м ² . Побічні ефекти можуть	До та протягом усього лікування доксорубіцином треба робити періодичну електрокардіограму (ЕКГ). Не допускається призначення доксорубіцину, якщо є проблеми з серцем (сильна аритмія, порушення роботи серця, (попередній) інфаркт міокарда, запальні захворювання серця). Це можуть бути симптоми, які виникають швидко і мають короткий, але серйозний вплив.

	виникнути незабаром після лікування або через роки після лікування. Більше 1 пацієнта з 10 страждає на пошкодження серцевого м'яза (кардіотоксичність).	
Печінкова недостатність (порушення функції печінки)	Токсичність до рекомендованих доз доксорубіцину підсилюється печінковою недостатністю (порушення функції печінки). Не допускається прийом доксорубіцину, якщо печінка погано працює (сильно порушена функція печінки). Доксорубіцин може призвести до тимчасового підвищення рівня печінкових ферментів. Лікування доксорубіцином також може спричинити важкі травми печінки, які іноді можуть прогресувати до постійного пошкодження нормальної тканини печінки (цироз). Частота не відома.	Необхідний постійний контроль функції печінки (за допомогою аналізів крові). Зниження дози може знадобитися, якщо функція печінки знижена.
Вагітність	Відомо, що доксорубіцин проникає крізь плаценту і шкодить плоду в експериментах на тваринах. Доксорубіцин не рекомендується застосовувати при	Жінки повинні уникати вагітності протягом та до 6 місяців після лікування доксорубіцином. Якщо раніше пацієнтка проходила лікування доксорубіцином і завагітніла (навіть до 20

	вагітності	років пізніше), лікар повине стежити за станом серця, навіть якщо раніше у пацієнтки не було проблем із серцем.
Грудне вигодовування	Повідомлялося, що доксорубіцин виводиться з молоком людини. Не можна виключити ризик для дитини, що годує.	Застосування доксорубіцину під час грудного вигодовування не допускається
Чоловіче безпліддя	Доксорубіцин може спричинити постійне безпліддя як у чоловіків, так і у жінок. Чоловікам потрібно вжити відповідних заходів обережності, щоб уникнути вагітності жінки протягом та до 6 місяців після лікування Доксорубіцином. Проблеми фертильності у чоловіків (зменшення або відсутність активних сперматозоїдів) є дуже рідкісним побічним ефектом, а це означає, що він виникає менше ніж у 1 на 10 000 пацієнтів.	Консультація з лікарем необхідна, якщо пацієнт планує завести дитину після лікування. Оскільки Доксорубіцин може призвести до постійного безпліддя, рекомендується обговорити з лікарем можливість заморожування сперми перед лікуванням (кріоконсервація).

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Шкода ненародженим (тератогенність) і шкода геному (мутагенність)	Відомо, що доксорубіцин проникає крізь плаценту і шкодить плоду в експериментах на тваринах. Досвід у людей обмежений.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-------	-----------

-	-
---	---

VI.2.5. Резюме заходів щодо мінімізації ризиків з точки зору 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.

Цей препарат не має додаткових заходів щодо мінімізації ризику.

VI.2.6. Пост-маркетинговий план розвитку препарату

Окрім рутинних заходів з фармаконагляду, не плануються заходи щодо дослідження ефективності та подальшого дослідження проблем безпеки.

VI.2.7. Резюме змін у Плані управління ризиками

Не застосовується.