

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КЛОФАРАБІН-ВІСТА, концентрат для розчину для інфузій, 1 мг/мл (Clofarabine)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування: Лікування гострого лімфобластного лейкозу в дітей з рецидивами або рефрактерного до терапії після застосування щонайменше двох попередніх схем лікування і при відсутності іншого способу досягнення стійкої ремісії.

Гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ) – це рак в кровотворній системі, починається в кістковому мозку, де утворюються у великій кількості незрілі білі кров'яні клітини, які поширюються на лімфатичні вузли, нервову систему, внутрішні органи. Це найчастіший вид раку в дітей і є другою причиною смертності у дітей віком до 15 років¹.

Захворюваність дитячого населення (0-17 років) на лейкоз в Україні – 4,6 випадків на 100 тис. (5,0 на 100 тис хлопчиків, 4,1 на 100 тис дівчаток) в 2015 році. Смертність дитячого населення в Україні в 2015 році – 76 померлих (40 хлопчиків, 36 дівчаток)^{2,3}. Фактори ризику: аутоімунні захворювання, хімічні отруєння, радіоактивне опромінення, наявність родичів хворих на ГЛЛ^{1,2}.

Основні методи лікування: хіміотерапія, гормони, променева терапія^{1,2}.

¹ *The Merck Manual. Руководство по медицине. Гематология и онкология, 2015*

² *Наказ Міністерства охорони здоров'я України 12.05.2016 №439 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Хронічний лімфоїдний лейкоз»*

³ *Бюлетень Національного канцер-реєстру No 18 - "Рак в Україні, 2015-2016» Лейкемія С91-95, http://ncru.inf.ua/publications/BULL_18/PDF/Leu.pdf*

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Abeer Abd Elmoneim та співавтори підтвердили безпеку та ефективність клофарабіну у відкритому дослідженні в 25 дітей з лейкозом (17 з гострим лімфобластним лейкозом, 8 з гострим мієлоїдним лейкозом, в яких стандартна терапія не дала результату або які не отримували іншу терапію). З 17 пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом 2 отримали повне зникнення симптомів і 2 - часткове зникнення симптомів захворювання¹.

Jeha S. та співавтори провели дослідження в 61 пацієнта з лейкозом, з яких 58 пацієнтів попередньо отримували 2-4 курси хіміотерапевтичного лікування, а у 18 пацієнтів проведено не менше однієї пересадки кісткового мозку. Середній вік пацієнтів був 12 років. Застосування клофарабіну призвело до різкого та швидкого зменшення кількості лейкозних клітин в периферичній крові в 31 пацієнта, а повне зникнення симптомів відмічалось в 12 пацієнтів².

¹ *Abeer Abd Elmoneim, Lia Gore, Rebecca M. Ricklis, Jessica Boklan, Todd Cooper, Aru Narendran, Katherine Rolla, Tammy Scott, and Robert J. Arcenci, MD, PhD, Phase I Dose-Escalation Trial of Clofarabine Followed by Escalating Doses of Fractionated Cyclophosphamide in Children With Relapsed or Refractory Acute Leukemias, *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:1252–1258*

² *Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24:1917–23.*

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ Клофарабін-Віста, концентрат для розчину для ін'фузій, 1 мг/мл:

- Безпека застосування більше ніж в 3 циклах лікування.
- Застосування з супутніми лікарськими засобами.
- Переносимість та фармакокінетика при нирковій недостатності.
- Переносимість та фармакокінетика при печінковій недостатності.
- Переносимість та фармакокінетика при серцевій недостатності.
- Застосування при вагітності.
- Застосування в період годування груддю.

- Застосування у дітей до 1 року.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Пригнічення функції кісткового мозку (Мієлосупресія)	При застосуванні клофарабіну були повідомлення про пригнічення функції кісткового мозку, яке проявлялось зниженням кількості клітин крові.	Під час лікування клофарабіном лікар буде регулярно контролювати аналіз крові та, за необхідності, змінювати дозування.
Інфекції (септичний шок, сепсис, наявність бактерій в крові, запалення легень, простий герпес, оперізуючий герпес, запалення кишечника, асоційовані з <i>Clostridium difficile</i> , грибкові захворювання в ротовій порожнині)/(септичний шок, сепсис, бактеріємія, пневмонія, простий герпес, оперізуючий герпес, коліти, асоційовані з <i>Clostridium difficile</i> , оральні кандидози)	Були повідомлення про розвиток фатальних бактеріальних, грибкових та/або вірусних інфекційних хвороб, пов'язаних із застосуванням клофарабіну внаслідок послаблення імунітету.	Лікар буде регулярно контролювати загальний аналіз крові та спостерігати за пацієнтами для своєчасного виявлення симптомів та ознак інфекційних хвороб з метою призначення своєчасного лікування. Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про підвищення температури тіла, кашель, діарею, пухирі на шкірі та слизовій рота.
Токсичний вплив на печінку (Гепатотоксичність)	Були повідомлення про токсичний вплив на печінку, який проявлявся підвищенням в крові рівня білірубіну та печінкових ферментів в пацієнтів, які отримували клофарабін.	Необхідно контролювати ризик шляхом моніторингу аналізу крові. Пацієнт повинен повідомити лікаря про проблеми печінки в минулому.
Тромбоз печінкових вен (Вено-оклюзивна хвороба печінки)	Були повідомлення про серйозне порушення печінки, а саме тромбоз печінкових вен, які закінчувались летально. Даний ризик був вищим в пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стволових клітин.	Пацієнти повинні негайно інформувати про виникнення болю в животі та набряки. Лікар буде регулярно контролювати аналіз крові.
Токсичний вплив на серце (Кардіотоксичність)	При застосуванні клофарабіну були повідомлення про порушення функції серця, зокрема запалення зовнішньої оболонки серця (перикардит).	Лікар буде контролювати серцеву діяльність при призначенні клофарабіну. Пацієнту необхідно повідомити лікаря про прийом лікарських засобів, що впливають на артеріальний тиск або

		функцію серця.
Порушення внаслідок швидкого розпаду пухлин (Синдром лізису пухлин)	Є ризик ускладнень внаслідок швидкого розпаду пухлин, тому що клофарабін є цитотоксичним агентом та може швидко знищувати злоякісні клітини. Симптомами синдрому лізису пухлини є судоми м'язів, м'язева слабкість, сплутаність свідомості, втрата чи порушення зору та задишка.	Лікар буде контролювати стан пацієнта та призначить відповідне лікування. Пацієнт повинен негайно інформувати медичний персонал про м'язеву слабкість, порушення зору, розвиток задишки.
Синдром системної запальної реакції та синдром підвищеної проникності дрібних судин (капілярів)	Були серйозні повідомлення про розвиток синдрому системної запальної реакції та синдрому підвищеної проникності дрібних судин (капілярів).	Лікар буде контролювати стан пацієнта та призначить відповідне лікування. Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про розвиток частого поверхневого дихання, швидкий пульс, зниження артеріального тиску, кашель.
Серйозні реакції з боку шкіри (Синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз)	При застосуванні клофарабіну повідомлялось про пухирі на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках, які пізніше можуть відшаровуватись.	Протипоказано застосування препарату при підвищеній чутливості до клофарабіну або до будь-якої з допоміжних речовин. Пацієнт повинен негайно повідомити медичний персонал про висипання на шкірі та слизових. Лікар відмінить терапію клофарабіном та призначить відповідне лікування.
Запалення підшлункової залози (Панкреатит)	Були повідомлення про підвищення рівня ферментів підшлункової залози в крові на фоні її запалення.	Пацієнт повинен негайно повідомити медичний персонал про болі в животі, нудоту, блювоту. Лікар призначить відповідне обстеження та лікування.
Висипання	Були повідомлення про розвиток висипання, при якому відбувається набряк та відшарування рогового шару епітелія.	Пацієнт повинен негайно повідомити медичний персонал про висипання. Лікар терміново припинить терапію та призначить відповідне симптоматичне лікування.
Запалення товстого кишечника (Ентероколіти, включно нейтропенічний коліт, запалення сліпої кишки та коліти, викликані <i>C. difficile</i>)	Під час лікування клофарабіном були випадки запалення товстого кишечника, які могли розвиватись на протязі 30 днів після лікування та при застосуванні комбінованої хіміотерапії, що могли	При появі болю в нижній частині живота, підвищення температури, нудоти, блювоти, вздуття живота, діареї необхідно негайно повідомити лікаря.

	призвести до відмирання кишечника або його розриву.	
Кровотечі, включаючи мозкові, кишково-шлункові та легеневі кровотечі	Лікування клофарабіном пов'язано із зниженням кількості клітин крові тромбоцитів, що може збільшити ризик кровотечі, включаючи мозкові, кишково-шлункові та легеневі.	Ризик можна попередити шляхом моніторингу кількості клітин крові (тромбоцитів) та, за необхідності, зменшувати дозування. Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про появу синців без причини, кровоточивість ясен, кроваву блювоту, кровохаркання.
Запалення печінки (Гепатити)	Були повідомлення про розвиток запалення печінки.	Лікар буде спостерігати за станом пацієнта, контролюючи аналіз крові. Пацієнт повинен повідомити лікаря про захворювання печінки в минулому.
Печінкова недостатність	Були повідомлення про розвиток печінкової недостатності при лікуванні клофарабіном.	Лікар буде спостерігати за станом пацієнта, контролюючи аналіз крові. Пацієнт повинен повідомити лікаря про захворювання печінки в минулому.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Токсичний вплив на нирки (Ниркова токсичність)	Були повідомлення про токсичну дію клофарабіну на нирки, в тому числі про розвиток ниркової недостатності.
Вплив на плід при вагітності (Тератогенний ефект)	Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Клофарабін може викликати розвиток серйозних вроджених дефектів.
Вплив на репродуктивну функцію (Вплив на фертильність)	Токсичний вплив на репродуктивні органи тварин при дослідженні загальної токсичності свідчать про потенційний вплив на репродуктивну функцію у чоловіків і жінок.
Застосування не за показаннями в дітей з гострим мієлоїдним лейкозом, в пацієнтів з гострим лімфобластним лейкозом з менш ніж двома попередніми схемами лікування або в комбінації з іншими препаратами	Препарат показаний лише для лікування гострого лімфобластного лейкозу в дітей з рецидивами або рефрактерного до терапії після застосування щонайменше двох попередніх схем лікування і при відсутності іншого способу досягнення стійкої ремісії.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування більше ніж в 3 циклах лікування	На даний час існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування клофарабіну при

	застосуванні більше 3-х циклів лікування.
Застосування з супутніми лікарськими засобами	Спеціальних досліджень щодо взаємодії клофарабіну не проводилося.
Переносимість та фармакокінетика при нирковій недостатності	Відсутній досвід застосування в клінічних випробуваннях клофарабіну в пацієнтів з нирковою недостатністю.
Переносимість та фармакокінетика при печінковій недостатності	Відсутній досвід застосування клофарабіну в пацієнтів з печінковою недостатністю.
Переносимість та фармакокінетика при серцевій недостатності	Відсутня інформація щодо застосування клофарабіну в пацієнтів із серцевою недостатністю
Застосування при вагітності	Відсутні дані про застосування клофарабіну у вагітних жінок.
Застосування в період годування груддю	Невідомо, чи екскретується клофарабін в грудне молоко.
Застосування у дітей до 1 року	Відсутні дані щодо фармакокінетики, безпеки та ефективності клофарабіну в дітей до 1 року.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

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

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	17.01.18	Змін в проблемах безпеки не було.	- внесено редакційні правки по тексту ПУР. - Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції.
0.2	08.05.18	Змін в проблемах безпеки не було.	ПУР, що затверджено на етапі реєстрації, змін не було.
1.0	20.07.22	Змін в проблемах безпеки не було.	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, ЧАСТИНА II: Модуль CV. Післяреєстраційний досвід Модуль CVIII. Резюме проблем з безпеки ЧАСТИНА III: ПЛАН З ФАРМАКОНАГЛЯДУ. ЧАСТИНА V: ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ. ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ.

			Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції (оновлена інформація виділена <i>«зеленим кольором»</i>).
1.1	15.02.23	Змін в проблемах безпеки не було.	Для процедури перереєстрації, оновлено інструкцію для медичного застосування, внесено відповідні зміни/оновлення до розділів ПУР: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Частина II Специфікація з безпеки Модуль CVII. Ідентифіковані та потенційні ризики. Додаток 2. – оновлено проект тексту інструкції (оновлена інформація виділена <i>«зеленим кольором»</i>).
			Додаток 3. Інформація про реєстрацію у світі лікарського(их) засобу(ів), на який (які) розповсюджується план управління ризиками. Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані.