

ЧАСТИНА VI. СТИСЛИЙ ОГЛЯД ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

СТИСЛИЙ ОГЛЯД ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ОНТРУЗАНТУ®

Це стислий огляд плану управління ризиками для онтрузанту®. У плані управління ризиками для онтрузанту® детально описані важливі ризики, як ці ризики можна мінімізувати, а також як буде отримано більше інформації про ризики та невизначеності для онтрузанту® (щодо відсутньої інформації).

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) та інформація із застосування лікарського засобу (ІЗЛЗ) для онтрузанту® надають медичним працівникам і пацієнтам необхідні відомості про те, як треба застосовувати онтрузант®.

Цей стислий огляд плану управління ризиками для онтрузанту® потрібно читати в контексті всієї згаданої інформації, включно зі звітом про оцінку та його стислим оглядом, що є частиною Європейського звіту про оцінку (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних будуть включені в оновлення плану управління ризиками для онтрузанту®.

I. Лікарський препарат і його призначення

Онтрузант® дозволений для лікування ранньої стадії раку молочної залози, метастатичного раку молочної залози та метастатичного раку шлунка (див. КХЛЗ для всіх показань). Він містить трастузумаб як діючу речовину та надається у вигляді порошку для концентрату для розчину для інфузій.

Додаткова інформація про оцінку користі від застосування препарату онтрузант® наведена в EPAR онтрузанту®, включно з її коротким оглядом, опублікованим на вебсайті ЕМА, на [вебсторінці](#) лікарського препарату.

II. Ризики, пов'язані з лікарським препаратом, і заходи, щоб мінімізувати або додатково описати ризики

Важливі ризики препарату онтрузант® разом із заходами для мінімізації таких ризиків, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики онтрузанту® наведені нижче.

Заходи з метою мінімізації ризиків, визначених для лікарських засобів, можуть бути такими:

- Спеціальна інформація, зокрема попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, у листку-вкладиші та короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ), адресованих пацієнтам і медичним працівникам;
- Важливі поради щодо упаковки препарату;

- Дозволений розмір упаковки — кількість лікарського препарату в упаковці обрана таким чином, щоб забезпечити правильне використання лікарського препарату;
- Правовий статус лікарського засобу — спосіб, яким лікарський препарат постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи є стандартними заходами з мінімізації ризиків.

У випадку застосування препарату онтрузант® ці заходи доповнені додатковими заходами з мінімізації ризиків, які описані нижче для відповідних важливих ризиків.

Крім цих заходів, інформація про побічні реакції постійно збирається та регулярно аналізується, у тому числі здійснюється оцінка ПЗБЛЗ, щоб за необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи є стандартною діяльністю з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату онтрузант®, ще не доступна, її описано нижче в розділі «Відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливі ризики, пов'язані з препаратом онтрузант®, — це ризики, які потребують здійснення спеціальних заходів із управління ризиками для їх подальшого дослідження або мінімізації, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як виявлені або потенційні. Виявлені ризики — це проблеми, для яких є достатнє підтвердження їх зв'язку із застосуванням препарату онтрузант®. Потенційні ризики — це проблеми, пов'язані із застосуванням цього лікарського препарату, які можуть бути пов'язані з наявними даними, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка на даний момент відсутня, і яку потрібно збирати (наприклад, про довготривале застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків і відсутня інформація	
Важливі виявлені ризики	Дисфункція серця Реакції, пов'язані з введенням препарату Гематотоксичність Олігогідрамніон Розлади з боку легенів
Важливі потенційні ризики	Інфекції Помилка в застосуванні препарату
Відсутня інформація	Лікування пацієнтів чоловічої статі (тільки показання до застосування для лікування раку молочної залози)

II.B Короткий огляд важливих ризиків

II.B.1 Важливий виявлений ризик

Дисфункція серця	
Докази зв'язку ризику з	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин®

лікарським препаратом	150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	У систематичному огляді та метааналізі було виявлено, що 27 клінічні фактори пов'язані з ризиком розвитку серцевої недостатності (СН) в 15 обсерваційних дослідженнях у невиборних популяціях населення, в яких спостерігали 456 850 учасників протягом 4–29 років. Найсильнішими незалежними асоціаціями щодо виникнення СН були ішемічна хвороба серця (ВР = 2,94; 95% ДІ від 1,36 до 6,33), цукровий діабет (ВР = 2,00; 95% ДІ від 1,68 до 2,38), вік (ВР [за 10 років] = 1,80; 95% ДІ від 1,13 до 2,87) із подальшою гіпертензією (ВР = 1,61; 95% ДІ від 1,33 до 1,96), куріння (ВР = 1,60; 95% ДІ від 1,45 до 1,77), чоловіча стать (ВР = 1,52; 95% ДІ від 1,24 до 1,87) та індекс маси тіла (ВР [на 5 кг/м ²] = 1,15; 95% ДІ від 1,06 до 1,25). Фібриляція передсердь (ВР = 1,88; 95% ДІ від 1,60 до 2,21), гіпертрофія лівого шлуночка (ВР = 2,46; 95% ДІ від 1,71 до 3,53) та клапанна хвороба серця (ВР = 1,74; 95% ДІ від 1,07 до 2,84) також були тісно пов'язані з випадками СН, але не досліджувалися в достатній кількості для здійснення об'єднаних оцінок ризиків. ⁶
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> Застереження в розділі 4,4 КХЛЗ стосовно ризику дисфункції серця та необхідності вживання запобіжних заходів для пацієнтів із підвищеним ризиком. Рекомендації щодо оцінки та моніторингу роботи серця до, під час та після лікування трастузумабом. Критерії припинення або переривання лікування трастузумабом на основі ФВЛШ. Потреба розпочати лікування ХСН. Небажані явища з боку серця перелічені в розділі 4,8 КХЛЗ, у тому числі зменшення фракції викиду, застійна серцева недостатність, кардіогенний шок, гострий набряк легень, набряк легень і ортопное. Препарати, призначені тільки за рецептом.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: SB3-G31-BC-E

Реакції, пов'язані з введенням препарату	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин® 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.

Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, в яких спостерігається задишка в стані спокою внаслідок ускладнень злоякісного новоутворення або супутніх захворювань, можуть мати більший ризик розвитку фатальної інфузійної реакції.
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> У розділі 4,2 КХЛЗ описаний правильний метод введення першої та наступних інфузій і рекомендований час спостереження після цих інфузій. Також описана необхідність підготовки до лікування анафілаксії та можливих заходів, включно з перериванням або сповільненням швидкості інфузії в разі виникнення інфузійних реакцій. Розділ 4,4 попереджає про ризик інфузійних реакцій та інформує, що пацієнти, в яких є задишка в стані спокою через ускладнення прогресуючої злоякісної пухлини та супутніх захворювань, можуть мати підвищений ризик виникнення летальної інфузійної реакції. У цьому розділі також надається інформація щодо премедикації та лікування цих реакцій, а також міститься попередження про можливість відстрочених реакцій. У розділі 4,8 КХЛЗ перелічені такі небажані ефекти: інфузійна реакція, еритема, висип, набряк обличчя, хрипи, задишка, кашель і набряк губ, гіперчутливість, макулопапульозна висипка, свербіж, астма та гіпотензія, кропив'янка, анафілактична реакція, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, респіраторний дистрес, дихальна недостатність, бронхоспазмальна реакція та набряк горла. Препарати, призначені тільки за рецептом.

Гематотоксичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин® 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику фебрильної нейтропенії включають: збільшення віку (літні люди), відхилення лабораторних показників від норми на вихідному рівні, зокрема рівня аспартатамінотрансферази > 35 од./л, лужної фосфатази > 120 од./л або загального білірубину > 1 мг/дл, порушення стану здоров'я, порушення харчування, променеву терапію кісткового мозку та низький вихідний рівень лейкоцитів.⁹ Ризик розвитку нейтропенії може бути трохи підвищеним при застосуванні трастузумабу разом із доцетакселом після терапії антрациклінами.
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> У розділі 4,8 КХЛЗ перелічені такі небажані ефекти: фебрильна

	нейтропенія, анемія, нейтропенія, зниження кількості лейкоцитів/лейкопенія та тромбоцитопенія. Препарати, призначені тільки за рецептом.
--	--

Олігогідрамніон	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин® 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	Причини олігогідрамніону для плода включають хромосомні фактори, вроджені фактори, обмеження внутрішньоутробного росту, перенесену вагітність, передчасний розрив плодових оболонок і загибель плода. Плацентарні причини олігогідрамніону включають відшарування та синдром переливання близнюків до близнюків. До причин олігогідрамніону належать: зневоднення материнського організму, матково-плацентарна недостатність, гіпертензія, преєклампсія, цукровий діабет і хронічна гіпоксія. Причини олігогідрамніону, викликані дією лікарського засобу, включають індометацин та інгібітори ферментів, що нейтралізують ангіотензин.^{12, 13}
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> Розділ 4,6 КХЛЗ попереджає про ризик виникнення олігогідрамніону та шкоди для плоду, також зазначено, що жінки, здатні до дітонародження, повинні використовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 7 місяців після лікування трастузумабом. У ньому також зазначено, що треба уникати прийому трастузумабу під час вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Якщо вагітна жінка отримує лікування трастузумабом, або якщо пацієнтка завагітніє під час прийому трастузумабу або протягом 7 місяців після прийому останньої дози трастузумабу, бажано, щоб її ретельно контролювала багатопрофільна група спеціалістів-медиків. У розділі 4,8 КХЛХ перелічені такі небажані ефекти: олігогідрамніон, гіпоплазія легеневої артерії та гіпоплазія нирок. Препарати, призначені тільки за рецептом.

Розлади з боку легенів	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин® 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику, пов'язані з інтерстиціальним захворюванням легень, включають попередню або супутню терапію іншими протипухлинними препаратами, зокрема таксанами, гемцитабіном і венорелбіном, а також променевою терапією. Крім того, у пацієнтів, у яких є задишка в стані спокою через ускладнення прогресуючої злоякісної пухлини та супутніх захворювань, може бути підвищений ризик розвитку легеневих явищ. До інших факторів ризику належать вплив токсинів, інтерстиціальна хвороба легень у сімейному анамнезі та куріння.
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> У розділі 4,3 є протипоказання до застосування трастузумабу в пацієнтів з тяжким диспноєю в стані спокою через ускладнення поширеного злоякісного новоутворення або необхідності додаткової кисневої терапії. Розділ 4,4 попереджає про ризик розвитку тяжких легеневих явищ, включно з інтерстиціальним захворюванням легень, а також відповідних факторів ризику. Ці явища можуть виникати як частина інфузійної реакції або з відстроченим початком. У розділі 4,8 КХЛЗ перелічені такі небажані ефекти: легеневий фіброз, інфільтрація легень та інтерстиціальне захворювання легень. Препарати, призначені тільки за рецептом.

II.B.2 Важливий потенційний ризик

Інфекції	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; КХЛЗ препарату герцептин® 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузії ⁵ ; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику: основний імунodefіцит, медичні супутні захворювання (наприклад цукровий діабет, ожиріння), перенесені інфекції (реактивація), погане харчування, психологічний стрес, хірургічне втручання (особливо на шлунково-кишковому тракті), променева терапія, імуносупресивна терапія, застосування антимікробних препаратів та інвазивні процедури. Пухлини шлунково-кишкового тракту можуть проникати в слизову оболонку, викликаючи місцеве утворення абсцесів, бактеріємію або перфорацію, що призводить до перитоніту.

	Нейтрофіли є єдиними найважливішими клітинами для захисту від бактеріальної інфекції у хворих на рак. Солідні пухлини органів, зокрема метастатична карцинома молочної залози, простати, легенів, надниркових залоз, щитовидної залози та нирок, можуть інфільтрувати кістковий мозок і викликати нейтропенію. ¹⁶
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> У розділі 4,8 КХЛЗ перелічені такі небажані ефекти: інфекція, назофарингіт, нейтропенічний сепсис, цистит, оперізувальний герпес, грип, синусит, інфекція шкіри, риніт, інфекція верхніх дихальних шляхів, інфекція сечовивідних шляхів, рожа, целюліт, фарингіт і сепсис. Препарати, призначені тільки за рецептом.

Помилка в застосуванні препарату	
Докази зв'язку ризику з лікарським препаратом	Дослідження фази III SB3-G31-BC; сила доказових даних незастосовна, оскільки інформація відповідає профілю безпеки препарату порівняння згідно з нормативними вимогами для препаратів-біоаналогів.
Фактори ризику та групи ризику	Незастосовно.
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> У розділі 4,2 КХЛЗ зазначено, що лікування препаратом онтрузант® може починати лише лікар, який має досвід застосування цитотоксичної хіміотерапії. Тут також наголошено на важливості перевірки етикетки препарату з метою уникнення помилок при застосуванні, та підкреслено, що лікарська форма препарату онтрузант® для в/в введення не призначена для підшкірного введення, і її треба вводити тільки шляхом внутрішньовенної інфузії. Препарати, призначені тільки за рецептом.

II.B.3 Відсутня інформація

Лікування пацієнтів чоловічої статі (тільки показання до застосування для лікування раку молочної залози)	
Заходи з мінімізації ризиків	<Стандартні заходи з мінімізації ризиків> Препарати, призначені тільки за рецептом.

II.C План післяреєстраційного розвитку

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації

Немає досліджень, які є умовами отримання реєстрації або спеціально призначеними для онтрузанту®.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку

Дослідження Статус	Короткий огляд цілей	Вирішені питання безпеки	Етапи дослідження	Терміни
Категорія 3 — Необхідні додаткові заходи з фармаконагляду				
SB3-G31-BC-E: Довгострокове дослідження подальшого спостереження для оцінки безпеки лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії або місцево-поширеним раком молочної залози, які завершили участь у дослідженні SB3-G31-BC Триває	<u>Головна ціль:</u> Спостерігати за частотою появи клінічно вираженої ХСН класу II, III та IV за класифікацією NYHA, а також безсимптомного значного зниження ФВЛШ у пацієнтів, які брали участь у дослідженні SB3-G31-BC та отримували лікування препаратом SB3 або герцептин® в якості неоад'ювантної та ад'ювантної терапії. <u>Другорядні цілі:</u> Спостерігати за частотою смертності через серцеві захворювання та іншими значущими порушеннями з боку серця. Спостерігати довготривалу ефективність препарату SB3 порівняно з герцептином®: виживання без явищ – виживання без ознак захворювання – загальне виживання	Дисфункція серця	Подання протоколу	3-й квартал 2016 р.
			Початок дослідження	28 квітня 2016 р.
			Завершення дослідження	Потребує уточнення після затвердження протоколу
			Остаточний звіт	Потребує уточнення після затвердження протоколу

< Стислий огляд дослідження SB3-G31-BC-E >

Коротка назва та назва дослідження: SB3-G31-BC-E — довгострокове дослідження подальшого спостереження для оцінки безпеки лікування серцевих захворювань у пацієнтів із HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії або місцево-поширеним раком молочної залози, які завершили участь у дослідженні SB3-G31-BC

Обґрунтування та цілі дослідження: Спостерігати за частотою виникнення серцевих явищ, що стосуються зниження ФВЛШ після припинення лікування в пацієнтів, які брали участь у дослідженні SB3-G31-BC та отримували лікування препаратом SB3 або герцептином®

Дизайн дослідження: Обсерваційне когортне дослідження

Досліджувана популяція: Пацієнти з HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії або місцево-поширеним раком молочної залози, які отримували онтрузант® або герцептин® відповідно до клінічного випробування SB3-G31-BC

Етапи дослідження:

- Початок дослідження: 28 квітня 2016 р.
- Завершення дослідження: 2-й квартал 2021 р. (запланований).
- Завершення дослідження: Потребує уточнення після затвердження протоколу.
- Остаточний звіт: Потребує уточнення після затвердження протоколу.