

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**ВІНОРЕЛЬБІН-ВІСТА,
концентрат для розчину для інфузій, 10 мг/мл
(Вінорельбін)*****Показання до застосування №1: Моноterapia або у складі терапії першої лінії недрібноклітинного раку легенів 3 або 4 стадії.***

Рак легенів відноситься до надзвичайно важливих медико-соціальних проблем, оскільки є основною причиною онкологічної летальності у чоловіків, а у жінок дане захворювання поступається лише раку молочної залози. Розвиток раку легенів пов'язаний з палінням у 90% хворих чоловіків і у 80% хворих жінок. В структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення в Україні рак легенів посідає перше місце. Щорічно в Україні реєструється більше 17 тисяч нових випадків захворювання на рак легенів. Питома вага хворих на рак легенів, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу по Україні, 63,3%. П'ять років після встановлення діагнозу живуть 9,4 % хворих. Частіше хворіють чоловіки зрілого та літнього віку. Більшість випадків раку легенів (85%) класифікуються як недрібноклітинний рак легенів.

Згідно з даними Національного канцер-реєстру України в 2017 році було виявлено 13031 випадків захворювання на рак легенів, з них 10 417 у чоловіків, 2596 у жінок, захворюваність 36,2 випадків на 100 тис. населення.

Показання до застосування №2: Лікування метастатичного раку молочної залози 3 або 4 стадії, рецидивуючого після терапії антрациклінами або у разі її неефективності.

Рак молочної залози є найпоширенішим раковим захворюванням серед жінок у всьому світі. Рак молочної залози складає 23,1 % від усіх злоякісних новоутворень у жінок, посідає перше місце за кількістю смертей (20,2 %) серед онкологічних захворювань у жінок. За даними Національного канцер-реєстру, кількість випадків раку молочної залози в Україні у 2017 р. склало 14 514, у тому числі 112 випадків - у чоловіків, захворюваність 40,3 випадки на 100 тис. населення.

Супутні захворювання: захворювання щитовидної залози, ожиріння, рак яєчників,

Фактори ризику: високий рівень естрогенів в крові, генетичний ризик, гормональна терапія, опромінення, вік після 40 років, рак яєчників, атипова епітеліальна гіперплазія, захворювання щитовидної залози, ожиріння, відсутність пологів та вагітності.

Основні методи лікування: хіміотерапія, радіотерапевтичне, хірургічне [1].

VI.2.2. Резюме результатів лікування***Показання до застосування №1: Моноterapia або у складі терапії першої лінії недрібноклітинного раку легенів 3 або 4 стадії.***

Згідно Рекомендацій NICE, хіміотерапія повинна пропонуватися хворим з III або IV стадією недрібноклітинного раку легенів (НДКРЛ) і задовільним загальним станом здоров'я (ВООЗ 0,1 або за Карновським 80-100 балів) для поліпшення виживаності, контролю захворюваності та покращення якості життя. Хіміотерапія занедбаного НДКРЛ повинна включати комбінацію одного препарату третьої лінії (доцетаксел, гемцитабін, паклітаксел або вінорельбін) та препарати платини. Карбоплатин або цисплатин може вводитися з урахуванням їх токсичності, ефективності та зручності. Пацієнтам, які не можуть витримати комбінації з платиною, можна запропонувати хіміотерапію з одним препаратом третьої лінії. Ряд досліджень підтверджують ефективність вінорельбіну для лікування НДКРЛ.

Douillard et al. (2010) провели мета-аналіз індивідуальних даних пацієнтів з п'яти найбільших досліджень і повідомили, що пацієнти, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, що складалася з цисплатину+ вінорельбіну, мали більш тривалу виживаність, ніж обидві групи пацієнтів, які не отримували хіміотерапію, а також ніж пацієнти, які отримували інші комбінації ад'ювантної хіміотерапії. За весь період подальшого спостереження у пацієнтів,

які отримували цисплатин + вінорельбін, не відрізнялися від відповідних контрольних пацієнтів за рівнем смертельних випадків, не пов'язаних з раком; проте пацієнти, які приймали цисплатин + вінорельбін, зазнали менше смертей, пов'язаних з раком.

Ouet al. (2010) показали, що ад'ювантна хіміотерапія з вінорельбіном/паклітакселом+ карбоплатином (N= 79) була пов'язана як із більш тривалою загальною виживаністю, так і більш тривалою безрецидивною виживаністю (відношення ризиків 1,466 і 1,56, відповідно) у порівнянні з лише хірургічним лікуванням (N= 71).

Показання до застосування №2: Лікування метастатичного раку молочної залози 3 або 4 стадії, рецидивуючого після терапії антрациклінами або у разі її неефективності.

Згідно National Collaborating Centre for Cancer, капецитабін або вінорельбін слід розглядати у пацієнтів з поширеним раком молочної залози пацієнткам з пізніми стадіями раку молочної залози, які не можуть застосовувати антрацикліни (тому що вони протипоказані через попереднє лікування антрациклінами в ад'ювантному режимі, так наявності метастазів).

У рандомізованому випробуванні порівнювали вінорельбін з мелфаланом у пацієнток, які не відповіли на антрацикліни (n=179) [6]. Дослідження показало, що виживаність при застосуванні вінорельбіну була кращою (p=0.034). Медіана виживаності склала 35 проти 31 тижня з поліпшенням якості життя.

Дослідження 2-ї фази вінорельбіну/вінорельбіну+5-фторурацилу (5FU) плюс лейковорину і мітоксантрону+ 5FU +лейковорину (n=99) показало еквівалентну об'єктивну відповідь та виживаність у всіх трьох групах (відносний ризик 21–30%) [7].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає даних щодо:

- канцерогенного впливу вінорельбіна;
- застосування у дітей;
- застосування у період вагітності або годування груддю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Пригнічення функції кісткового мозку.	Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції на вінорельбін, як пригнічення кісткового мозку з нейтропенією, яка є головним дозолімітуючим побічним ефектом при лікуванні вінорельбіном. Вона має некумулятивний характер. Мінімальна кількість нейтрофілів спостерігається через 7-14 днів після введення препарату, після чого показники швидко нормалізуються (протягом 5-7 днів). При зниженні кількості нейтрофілів до рівня < 1500/мм ³ і кількості тромбоцитів до рівня < 100 000/мм ³ введення вінорельбіну відстрочують до нормалізації гематологічних показників.	Лікування препаратом проводять під ретельним контролем показників крові, визначаючи число лейкоцитів, гранулоцитів і рівень гемоглобіну перед кожним черговим введенням.
Інфекції.	При застосуванні вінорельбіну повідомлялося про бактеріальні, вірусні або грибові інфекції різної локалізації (дихальної системи,	При появі симптомів розвитку інфекції пацієнта необхідно негайно обстежити і призначити відповідне

	сечовидільної системи, травного тракту) від легкого до помірного ступеня і зазвичай оборотного характеру при відповідному лікуванні.	лікування.
Виразки на рогівці ока.	Попадання вінорельбіну в очі може спричинити тяжке подразнення і навіть виразки на рогівці.	Слід вживати усіх заходів для запобігання попаданню вінорельбіну в очі. Якщо це все ж сталося, очі необхідно негайно промити 0,9 % розчином натрію хлориду і звернутися за допомогою до лікаря-офтальмолога.
Шлунково-кишкові явища.	Найчастіше повідомлялося про такі небажані реакції на вінорелбін, як шлунково-кишкова токсичність з нудотою, блюванням, стоматитом і запором. Дуже поширені побічні реакції: парез кишечника, запор є основними симптомами, що рідко прогресують і призводять до кишкової непрохідності як при монотерапії вінорельбіном, так і у разі комбінації вінорельбіну з іншими хіміотерапевтичними засобами; нудота і блювання (протиблювотна терапія може зменшити ці ефекти), стоматит (при монотерапії вінорельбіном), езофагіт, анорексія.	При появі симптомів розвитку шлунково-кишкових розладів пацієнта необхідно негайно обстежити і призначити відповідне лікування.
Реакції в місці введення/Місцева токсичність.	Препарат можна вводити лише внутрішньовенно. При потрапленні препарату в навколишні тканини можливе місцеве подразнення, целюліт, некроз м'яких тканин у місці введення.	Вінорелбін слід застосовувати під наглядом лікаря, який має значний досвід лікування цитостатиками. Інtrateкальне введення не допускається, оскільки може бути летальним. Перед введенням розчину вінорелбіну необхідно впевнитися, що голка знаходиться у вені. У разі попадання розчину Вінорельбіну-Вісти поза вену слід негайно припинити введення. Залишок розчину для інфузій вводять в іншу вену. У разі екстравазації для зменшення ризику виникнення флебіту слід внутрішньовенно ввести глюкокортикостероїди.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Взаємодія з індукторами або інгібіторами CYP3A4.	Оскільки ізофермент CYP3A4 відіграє головну роль у метаболізмі вінорельбіну, при супутньому застосуванні індукторів (наприклад фенітоїну, фенобарбіталу, рифампіцину, карбамазепіну, Нурегісум Perforatum) або інгібіторів CYP3A4 (наприклад ітраконазолу, кетоконазолу, інгібіторів протеази ВІЛ, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину, нефазодону) концентрація вінорельбіну у крові може змінюватися. При застосуванні інгібіторів концентрація вінорельбіну в крові збільшується, а при застосуванні індукторів – знижується.
Інфаркт міокарда.	Повідомлялося про рідкі випадки ішемічної хвороби серця (стенокардії, інфаркту міокарда, інколи летального).
Генотоксичність.	Зважаючи на можливу генотоксичну дію вінорельбіну, чоловікам рекомендується користуватися надійними засобами контрацепції під час лікування і протягом 6 місяців (мінімум 3 місяців) після закінчення терапії препаратом.
Тератогенний ефект.	Досліди на тваринах продемонстрували ембріотоксичність та тератогенність. Враховуючи ці дані, а також фармакологічну дію лікарського засобу, існує потенційний ризик аномалій розвитку ембріона та плода. Препарат протипоказаний у період вагітності.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Канцерогенний потенціал.	Дослідження, проведені на щурах і мишах, показали негативні результати, але ці випробування проводилися малими дозами.
Застосування у дітей.	Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені, тому препарат не призначають пацієнтам цієї вікової категорії.
Застосування у період вагітності або годування груддю.	Недостатньо даних щодо застосування вінорельбіну вагітним жінкам. Але досліді на тваринах продемонстрували ембріотоксичність та тератогенність. Враховуючи ці дані, а також фармакологічну дію лікарського засобу, існує потенційний ризик аномалій розвитку ембріона та плода. Препарат протипоказаний у період вагітності. Невідомо, чи проникає вінорельбін у грудне молоко. Екскреція вінорельбіну у грудне молоко під час досліджень на тваринах не була вивчена. Не можна виключати ризику потрапляння препарату у грудне молоко, тому годування груддю слід припинити до початку терапії препаратом.
Застосування у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.	Фармакокінетика вінорельбіну не змінюється у пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції печінки. Однак як застережний захід рекомендується зменшення дози до 20 мг/м ² і ретельний моніторинг гематологічних показників у пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки.

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

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Пригнічення функції кісткового мозку.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку пригнічення функції кісткового мозку, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Інфекції.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Інформувати ймовірність розвитку інфекцій, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Виразки на ро́гівці ока.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку виразок на ро́гівці ока, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Шлунково-кишкові явища.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку шлунково-кишкових явищ, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Реакції в місці введення/Місцева токсичність.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку реакцій в місці введення, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Взаємодія з індукторами або інгібіторами CYP3A4.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність побічних реакцій в результаті взаємодії ЛЗ з індукторами або інгібіторами CYP3A4, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Інфаркт міокарда.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність інфаркту міокарда, забезпечити діагностику ранніх ознак і своєчасне призначення відповідного лікування при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8: Генотоксичність.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність прояву генотоксичності при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9: Тератогенний ефект.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність прояву тератогенного ефекту при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Канцерогенний потенціал.**Заходи щодо мінімізації ризику**

Мета та обґрунтування: Зменшити ймовірність прояву канцерогенного ефекту при використанні ЛЗ, при цьому, не зменшивши користь від застосування ЛЗ.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 11: Застосування у дітей.**Заходи щодо мінімізації ризику****Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність застосування ЛЗ у дітей.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 12: Застосування у період вагітності або годування груддю.**Заходи щодо мінімізації ризику****Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність застосування ЛЗ у період вагітності або годування груддю.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 13: Застосування у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.**Заходи щодо мінімізації ризику****Мета та обґрунтування:** Зменшити ймовірність побічних реакцій при застосуванні ЛЗ у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування препарату (Категорія відпуску. За рецептом).

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Додаткові заходи щодо мінімізації ризику не передбачаються.

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
1.1	05.02.2020	-	Перереєстрація
1.2	20.05.2024	-	Оновлено розділи ПУР відповідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування.
1.3	30.10.2024	-	Оновлено розділи ПУР відповідно оновленого проекту інструкції для медичного застосування.