

Резюме плану управління ризиками щодо препарату ГЕРЗУМА® (trastuzumab)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) лікарського засобу ГЕРЗУМА®. У ПУР детально описуються важливі ризики пов'язані з лікарським засобом ГЕРЗУМА®, способи їх мінімізації та як можна отримати додаткову інформацію про ризики та невизначеності (відсутня інформація) для лікарського засобу ГЕРЗУМА®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІДМЗ) лікарського засобу ГЕРЗУМА® містить важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати лікарський засіб ГЕРЗУМА®.

Це резюме ПУР лікарського засобу ГЕРЗУМА® слід розглядати в контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку та його короткий виклад зрозумілою мовою, все це є частиною Європейського звіту щодо оцінки лікарського засобу (ЄЗОЛЗ).

Важливі нові факти або зміни до поточних будуть включені в оновлення ПУР для лікарського засобу ГЕРЗУМА®.

I. Лікарський засіб та мета його застосування

Лікарський засіб ГЕРЗУМА® призначений для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раком за наступними показаннями (повні дані див. у ІДМЗ):

- Рак молочної залози (рак розвивається в слизовій оболонці протоки або частки в одній з молочних залоз): ГЕРЗУМА® застосовується при метастатичному раку молочної залози (МРМЗ) і раку молочної залози на ранніх стадіях (РМЗРС).
- Рак шлунка (рак починається в будь-якій частині шлунка або стінці шлунка, переважно в клітинах залоз внутрішньої оболонки шлунка): ГЕРЗУМА® застосовується при метастатичному раку шлунка (МРШ)

Лікарський засіб містить трастузумаб як активну речовину і вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії.

Додаткову інформацію про оцінку переваг лікарського засобу ГЕРЗУМА® можна знайти в ЄЗОЛЗ ГЕРЗУМА®, в тому числі в його короткому викладі зрозумілою мовою, доступному на вебсайті ЕМА на вебсторінці «Лікарські засоби».

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002575/human_med_002230.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, заходи з мінімізації ризиків та подальшої характеристики ризиків

Нижче приведені важливі ризики пов'язані із застосуванням лікарського засобу ГЕРЗУМА®, а також заходи щодо мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики пов'язані із застосуванням лікарського засобу ГЕРЗУМА®.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених для лікарських засобів, можуть бути такі:

- Конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на маркуванні упаковки лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб гарантувати його правильне застосування;

- Правовий статус лікарського засобу – категорія відпуску лікарського засобу пацієнту (наприклад, з або без рецепта) може допомогти мінімізувати його ризики.

У сукупності ці заходи являють собою *Рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Крім цих заходів, постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку регулярно оновлюваного звіту з безпеки, щоб при необхідності можна було вжити негайних заходів. Ці заходи являють собою *Рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу ГЕРЗУМА®, ще недоступна, вона вказана в розділі «Відсутня інформація» нижче.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливими ризиками, пов'язаними з лікарським засобом ГЕРЗУМА®, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для їх подальшого вивчення або мінімізації, з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики поділяють на ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, щодо яких є достатні докази зв'язку із застосуванням лікарського засобу ГЕРЗУМА®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на основі наявних даних, але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація відноситься до інформації з безпеки лікарського засобу, яка в цей час відсутня і яку необхідно зібрати (наприклад щодо довготривалого застосування лікарського засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	- Серцева дисфункція - Реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу (РПЛЗ) - Маловоддя
Важливі потенційні ризики	- Помилки при прийомі ліків (наприклад, зниження ефективності через неправильне введення лікарського засобу внутрішньовенно, неправильне дозування, що призводить до побічних реакцій)
Відсутня інформація	- Безпека доцетакселу в дозі 75 мг/м ² та в дозі 100 мг/м ²

II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик – серцева дисфункція	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	МРМЗ, перша лінія лікування пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози Частота симптоматичної хронічної серцевої недостатності (ХСН) (Національний інститут раку – загальні критерії токсичності [NIP-ЗКТ] 3-го або 4-го ступеня) для схем, що не містять трастузумабу: Без антрациклінів: від 0,3 % до 1 % • З антрациклінами: від 3 % до 4,7 % МРМЗ, друга лінія лікування пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози На підставі трьох досліджень лапатинібу частота

	симптоматичної ХСН (3 або 4 ступеня) становила < 1% при застосуванні схем, що не містять трастузумаб. У комбінованому аналізі 3689 пацієнтів з лапатинібом, включених до клінічних випробувань, частотасимптоматичної серцевої токсичності при попередньому лікуванні становила: • Антрацикліни: 0,5 %. • Трастузумаб: 0,1 %. • Ні антрациклінів, ні трастузумабу: 0,1 %. • РМЗРС, HER2-позитивний Грунтуючись на даних трьох рандомізованих контрольованих досліджень, проведених у США, США/Канаді та Європі, частота розвитку ХСН 3-4 ступеня згідно НІР-ЗКТ склала від 0% до 0,49% серед HER2-позитивних пацієнтів з РМЗРС, які не отримували трастузумаб. Частота зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (>10 %) варіювалася від 2,2% до 17% досліджуваної популяції. Пізні стадії раку шлунка У нещодавньому рандомізованому дослідженні йдеться про зниження рівня ФВЛШ на 1,1% (невизначені критерії) серед HER2-позитивних пацієнтів із раком шлунка на пізніх стадіях, які не отримували Герцептин.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик як симптоматичних, так і безсимптомних реакцій, пов'язаних з ФВЛШ після початку лікування підвищувався при більш низьких значеннях ФВЛШ під час дослідження. Пацієнти літнього віку (>50 років) мали підвищений ризик розвитку як симптоматичних серцевих, так і безсимптомних явищ зниження ФВЛШ незалежно від одержуваного лікування.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Внесення інформації у відповідні розділи інструкції для медичного застосування. - Розділ «Побічні реакції» ІМЗ ЛЗ: застереження щодо найбільш серйозних і / або частих небажаних реакцій, що виникають під час лікування лікарським засобом, а саме: «Найбільш серйозні та/або часто помічені побічні реакції в період лікування препаратом Герзума® – це кардіотоксичність, інфузійні реакції, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень. Серцева недостатність класу II – IV за класифікацією NYHA є частим небажаним явищем під час лікування препаратом трастузумаб і, в деяких випадках, може бути летальною (див. розділ «Особливості застосування»). - Розділ «Особливості застосування» ІМЗ ЛЗ, в якому міститься застереження щодо продовження лікування лікарським засобом Герзума® пацієнтів, у яких розвинулася кардіотоксичність, а саме:

	«Безпека поновлення або подовження лікування препаратом Герзума® пацієнтів, у яких розвинулася кардіотоксичність, проспективно не вивчалася. У разі розвитку симптоматичної серцевої недостатності під час терапії препаратом Герзума® лікувати її слід стандартними засобами, які застосовують для терапії серцевої недостатності. Стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася серцева недостатність або безсимптомна серцева дисфункція у базових дослідженнях, покращився при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторів ангіотензинових рецепторів і бета-блокаторів».
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Ніяких додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонується.

Важливий ідентифікований ризик – Реакції, пов'язані з прийомом лікарського засобу (РППЛЗ)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Не застосовувались
Фактори ризику та групи ризику	Наразі немає надійних прогностичних показників пацієнтів, які можуть бути або не бути сприйнятливими до реакцій, пов'язаних з прийомом трастузумабу (РППЛЗ). Однак у Інструкції для медичного застосування лікарського засобу зазначено, що пацієнти, які відчувають задишку в стані спокою внаслідок ускладнень прогресуючої злоякісної пухлини або супутніх захворювань, можуть мати більший ризик розвитку тяжких реакцій, у тому числі летальних.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Внесення інформації у відповідні розділи інструкції для медичного застосування. - Розділ «Побічні реакції» ІМЗ ЛЗ: застереження щодо найбільш серйозних і / або частих небажаних реакцій, що виникають під час лікування лікарським засобом, а саме: «Найбільш серйозні та/або часто помічені побічні реакції в період лікування препаратом Герзума® – це кардіотоксичність, інфузійні реакції, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень. Серцева недостатність класу II – IV за класифікацією NYHA є частим небажаним явищем під час лікування препаратом трастузумаб і, в деяких випадках, може бути летальною (див. розділ «Особливості застосування»). - Розділ «Спосіб застосування та дози» ІМЗ ЛЗ, в якому наведена важлива інформація щодо застосування, щоб уникнути можливих помилок, а саме: «Щоб уникнути помилок в застосуванні призначених лікарських засобів, необхідно обов'язково перевіряти етикетки на ін'єкційних флаконах, щоб упевнитися в тому, що приготований і вводиться саме препарат - Герзума® (трастузумаб), а не трастузумаб емтанзин.

	Лікарський засіб Герзума® слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії. Вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно не можна! Нижче вказані рекомендовані початкові і підтримувальні дози як для режиму монотерапії, так і для комбінації з хіміотерапією.» - Розділ «Протипоказання» ІМЗ ЛЗ містить важливу інформацію щодо застосування, пов'язану з прийомом лікарського засобу, а саме: «Лікарський засіб Герзума® протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до трастузумабу, білків клітин яєчника китайського хом'яка (СНО), будь-яких інших компонентів лікарського засобу. При метастатичному раку молочної залози, а також при ад'ювантному лікуванні не слід застосовувати лікарський засіб Герзума® і антрацикліни одночасно. У схемі неоад'ювантного лікування одночасно застосовувати препарат Герзума® і антрацикліни слід з обережністю і тільки пацієнтам, які раніше не отримували хіміотерапію. Лікарський засіб Герзума® протипоказаний пацієнтам із задишкою у спокої, яка зумовлена метастазами в легенях або супутніми захворюваннями.» - Розділ «Особливості застосування» ІМЗ ЛЗ, який містить важливу інформацію щодо можливих реакцій, пов'язаних із прийомом лікарського засобу, та рекомендації щодо необхідних дій для уникнення впливу цих реакцій на організм або зниження ризику виникнення, а саме: «Серйозні інфузійні побічні реакції, у тому числі задишка, артеріальна гіпотензія, нудота, гарячка, бронхоспазм, тахікардія, знижене насичення киснем, кропив'янка і висипання рідко відзначалися у пацієнтів в період застосування лікарського засобу Герзума®. Вказані явища можуть бути проявами інфузійних реакцій та мати відстрочений початок. Більшість цих явищ виникали під час або протягом 2,5 години від початку першої інфузії. У разі виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією (РПІ), інфузію слід припинити або зменшити швидкість вливання, а стан здоров'я пацієнта слід контролювати до зникнення всіх симптомів, що спостерігаються. З метою зниження ризику виникнення інфузійних реакцій можна застосовувати премедикацію. За цими реакціями потрібно ретельно спостерігати і попередити пацієнтів про необхідність негайно повідомляти про них. У разі появи таких реакцій інфузію препарату Герзума®, слід припинити та спостерігати за станом пацієнта, поки симптоми не минуть. Для лікування цих симптомів можна застосовувати анальгетичні/жарознижувальні засоби, такі як петидин
--	---

	або парацетамол, або антигістамінний засіб, такий як дифенгідрамін. У більшості пацієнтів спостерігалось зникнення симптомів, і вони отримували наступні інфузії трастузумабу. Серйозні реакції успішно лікували за допомогою підтримувальної терапії, наприклад киснем, бета-антагоністами та кортикостероїдами (див. розділ «Побічні реакції»). Рідко такі реакції асоціювалися з потенційно летальними клінічними наслідками. Ризик розвитку летальних інфузійних реакцій підвищений у пацієнтів із задишкою у спокої, спричиненою метастазами в легенях або супутніми захворюваннями, тому таким пацієнтам протипоказано застосовувати препарат Герзума® (див. розділ «Протипоказання»). Також були повідомлення про початкове покращення з подальшим клінічним погіршенням та про уповільнені реакції зі швидким клінічним погіршенням. Летальні випадки траплялися протягом декількох годин і до одного тижня після інфузії. У дуже рідкісних випадках у пацієнтів спостерігалось виникнення симптомів через інфузію та симптомів з боку легенів більше ніж через 6 годин після початку інфузії трастузумабу. Пацієнтів слід попередити про можливість такої пізньої появи симптомів та необхідність звернутися до лікаря в разі появи таких симптомів.»
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Ніяких додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонується.

Важливий ідентифікований ризик – олігогідрамніон	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Столл і співавт. проаналізували 225 669 послідовних вагітностей і виявили, що 0,99 з 1000 вагітностей ускладнювалися маловоддям. Однак, оскільки загальноприйнятого стандартного визначення маловоддя не існує, частота, за оцінками, становить від 0,4% до 1% вагітностей.
Фактори ризику та групи ризику	Немає надійних показників пацієнтів, які можуть бути схильні до ризику, а які ні.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Внесення інформації у відповідні розділи інструкції для медичного застосування. Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» ІДМЗ містить застереження щодо можливого збільшення нирок плода та (або) погіршення функції нирок на фоні олігогідрамніону а саме: «У післяреєстраційний період у вагітних жінок, які застосовували трастузумаб, були зареєстровані випадки збільшення нирок плода та (або) погіршення функції нирок на фоні олігогідрамніону, при цьому деякі з цих випадків супроводжувалися гіпоплазією легенів плода з летальним кінцем. Жінкам, здатним до дітонародження, слід рекомендувати застосовувати ефективні методи

	контрацепції під час лікування трастузумабом та протягом принаймні 7 місяців після завершення лікування. Жінок, які завагітніли під час застосування трастузумабу або протягом 7 місяців після застосування останньої дози трастузумабу, слід попередити про можливе завдання шкоди для плода. Якщо вагітна жінка проходить лікування трастузумабом, бажано, щоб група спеціалістів різних профілів здійснювала ретельний моніторинг стану здоров'я такої жінки.»
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Ніяких додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонується.

Важливий потенційний ризик – помилки при прийомі ліків (наприклад, зниження ефективності через неправильне введення лікарського засобу внутрішньовенно, неправильне дозування, що призводить до побічних ефектів)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	В одному амбулаторному онкологічному центрі в США, який використовує комп'ютеризовану систему замовлення ліків, частота помилок при прийомі ліків в амбулаторних умовах склала 3 % (249/2454). Аналогічний показник (3%) був зареєстрований серед призначень хіміотерапії. З 92 помилок щодо хіміотерапії 80 були потенційними побічними реакціями на прийом ліків. У трьох клініках для дорослих та одній дитячій онкологічній клініці на південному заході, південному сході, північному сході та північному заході США рівень помилок при прийомі ліків становив 7,1 % (95% ДІ від 5,7 до 8,6). З 90 помилок при прийомі ліків 61 % потенційно могли завдати шкоди пацієнтові, включаючи 11 помилок, які призвели до травми. У університетській лікарні Франції 5,2 % протипухлинних рецептів містили принаймні одну помилку. Однак більшість помилок було виправлено до того, як пацієнтам було призначено ліки. Дані за віком, статтю та расою/етнічною приналежністю відсутні.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомо. У той час як референтний лікарський засіб Герцептин доступний як для внутрішньовенного (ВВ), так і для підшкірного введення (ПВ), лікарський засіб Герзума® доступний лише у вигляді ВВ введення. Таким чином, можна передбачити випадкове або навмисне підшкірне введення внутрішньовенної форми лікарського засобу Герзума®. Крім того, оскільки Герзума® випускається у двох різних формах – 150 мг/флакон та 440 мг/флакон, і обидві форми призначені для одноразового прийому, випадкова помилка при дозуванні може бути спричинена плутаниною між двома формами випуску. У разі використання меншого флакона (150 мг/флакон) замість більшого флакона (440 мг/флакон), доза трастузумабу на кілограм маси тіла буде нижчою, ніж спочатку передбачалося. Таке недостатнє дозування може призвести до зниження ефективності, що, можливо, може завдати шкоди пацієнтам, викликаючи побічні реакції, такі як подальший розвиток захворювання.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

	Внесення інформації у відповідні розділи інструкції для медичного застосування. - Розділ «Спосіб застосування та дози» ІМЗ ЛЗ, в якому наведена важлива інформація щодо застосування, щоб уникнути можливих помилок при прийомі ліків, а саме: «Щоб уникнути помилок в застосуванні призначених лікарських засобів, необхідно обов'язково перевіряти етикетки на ін'єкційних флаконах, щоб упевнитися в тому, що приготований і вводиться саме препарат - Герзума® (трастузумаб), а не трастузумаб емтанзин. Лікарський засіб Герзума® слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії. Вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно не можна! Нижче вказані рекомендовані початкові і підтримувальні дози як для режиму монотерапії, так і для комбінації з хіміотерапією.»
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Ніяких додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонується.

Відсутня інформація – Безпека доцетакселу в дозі 75 мг/м² та в дозі 100 мг/м²	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Внесення інформації у відповідні розділи інструкції для медичного застосування. - Розділ «Спосіб застосування та дози» ІДМЗ містить рекомендації щодо початкових і підтримувальних доз як для режиму монотерапії, так і для комбінації з хіміотерапією, а також для одноразового застосування, а саме: «Важливо, щоб лікування препаратом Герзума® було розпочато під наглядом кваліфікованого лікаря з досвідом лікування онкологічних пацієнтів. Перед початком терапії обов'язково слід визначити статус HER2 (див. розділ «Показання»). Щоб уникнути помилок в застосуванні призначених лікарських засобів, необхідно обов'язково перевіряти етикетки на ін'єкційних флаконах, щоб упевнитися в тому, що приготований і вводиться саме препарат - Герзума® (трастузумаб), а не трастузумаб емтанзин. Лікарський засіб Герзума® слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної краплинної інфузії. Вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно не можна!»
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Ніяких додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонується.

П.С План післяреєстраційних досліджень ефективності

П.С.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Немає досліджень, що були б умовою отримання реєстраційного посвідчення чи були б специфічним зобов'язанням щодо лікарського засобу ГЕРЗУМА®.

П.С.2 Інші дослідження в рамках плану дій після отримання реєстраційного

посвідчення

Не вимагається проведення досліджень для лікарського засобу ГЕРЗУМА®.