

Частина VI Короткий опис плану управління ризиками

Короткий опис плану управління ризиками, пов'язаними з лікарським засобом Венклікто (венетоклакс)

Нижче наведено короткий опис плану управління ризиками лікарського засобу Венклікто. У плані управління ризиками перелічено важливі ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Венклікто, способи їх мінімізації та способи отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з Венклікто, а також невідому інформацію про Венклікто (відсутня інформація).

Загальна характеристика лікарського засобу Венклікто (КХЛЗ) й інструкція для медичного застосування містять важливу для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати Венклікто.

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем наводитимуться у вигляді оновлень плану управління ризиками, пов'язаних з лікарським засобом Венклікто.

I. Опис цього лікарського засобу та показання для його застосування

Венклікто схвалений для лікування зазначених нижче захворювань.

Хронічний лімфоцитарний (лімфоїдний) лейкоз (ХЛЛ):

- В комбінації з обінутузумабом для лікування дорослих пацієнтів з попередньо не лікованим ХЛЛ.
- В комбінації з ритуксимабом для лікування дорослих пацієнтів з ХЛЛ, які попередньо отримали щонайменше одну лінію терапії.
- У пацієнтів із делецією 17р хромосоми або мутацією гена TP53, яким не підходить лікування інгібітором В-клітинного рецептора або для яких таке лікування виявилось неефективним; або
- У пацієнтів за відсутності делеції 17р або мутації гена TP53, якщо хіміотерапія та лікування інгібітором В-клітинного рецептора виявилися неефективними.

(Повний перелік показань до застосування див. у КХЛЗ або інструкції для медичного застосування).

Гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ):

- В комбінації з гіпометилуючим агентом показаний для лікування дорослих пацієнтів із вперше діагностованим ГМЛ, яким не може бути призначена

інтенсивна хіміотерапія.

Активною речовиною лікарського засобу є венетоклакс. Препарат призначений для перорального застосування.

II. Ризики, пов'язані з цим лікарським засобом, та діяльність для мінімізації ризиків або подальшої їх характеристики

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з лікуванням препаратом Венклікто, заходи з їх мінімізації, а також запропоновані дослідження для глибшого вивчення пов'язаних із Венклікто ризиків.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть включати наступне:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, застереження та рекомендації з правильного застосування, що надається інструкції для медичного застосування лікарського засобу, призначеної для пацієнтів та медичних працівників;
- Надання важливої інформації на упаковці препарату;
- Узгоджений розмір упаковки – кількість препарату в одній упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити його правильне застосування;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, за яким лікарський засіб надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з препаратом.

У сукупності ці заходи є рутинними заходами з мінімізації ризиків.

Водночас із впровадженням цих заходів постійно збираються й регулярно аналізуються дані щодо небажаних явищ, що дає змогу негайно вжити необхідних дій за потреби. Ці заходи є рутинними заходами фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка здатна вплинути на безпеку застосування лікарського засобу Венклікто, наразі недоступна, її зазначають у пункті «Відсутня інформація» нижче.

II.A Перелік важливих ризиків і відсутня інформація

Важливими ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу Венклікто, є ризики, які вимагають впровадження спеціальних заходів із управління ризиками з метою їх подальшого вивчення та мінімізації. Це дозволяє визначити безпечний спосіб застосування лікарського засобу. Важливі ризики поділяють на виявлені та потенційні. Виявленими є ризики, щодо яких є достатньо доказів зв'язку із застосуванням лікарського

засобу Венкліксто. Потенційними є ризики, які на підставі доступних даних вважають імовірно пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу, але цей зв'язок іще не доведений і вимагає подальшого вивчення. Відсутньою вважають інформацію щодо безпеки лікарського засобу, яка наразі не доступна і яку потрібно зібрати (наприклад, про застосування протягом тривалого часу).

Перелік важливих ризиків і відсутня інформація	
Важливі виявлені ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Синдром лізису пухлини • Нейтропенія • Серйозна інфекція
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Ембріофетальна токсичність • Медична помилка • Трансформація Ріхтера (тільки для ХЛЛ) • Інше первинне злоякісне новоутворення • Токсичність у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Безпека у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок • Безпека довготривалого застосування (>12 місяців) (тільки для ХЛЛ)

II.B Короткий опис важливих ризиків

Показання для лікування ХЛЛ та ГМЛ взяті із КХЛЗ. У таблиці нижче зазначено основні відмінності між заходами з мінімізації ризиків при лікуванні ХЛЛ і ГМЛ. Якщо немає відмінностей, то представлені лише розділи КХЛЗ.

Важливий виявлений ризик: синдром лізису пухлини (СЛП)	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	Оскільки клітини ХЛЛ, по суті, «залежать» від гену BCL-2, який дозволяє їм вижити, і надзвичайно чутливі до венетоклаксу, цільовий фармакологічний ефект може спричинити швидке зменшення розміру пухлини (скорочення об'єму) і може становити ризик розвитку СЛП. СЛП є ризиком також і у разі ГМЛ, оскільки доклінічні дослідження так само показали, що первинні клітини ГМЛ є високочутливими до венетоклаксу в разі його застосування як при монотерапії, так і в комбінації із азацитидином.
Фактори ризику та групи ризику	Ризик збільшується у пацієнтів із високим пухлинним навантаженням. Крім того, підвищений ризик загрожує пацієнтам із порушенням функції нирок або спленомегалією. Ці фактори ризику не є новими для венетоклаксу. Вони збігаються з даними, наведеними в літературі: так, ризик є вищим у пацієнтів із масивною лімфаденопатією (включно з підвищеною кількістю лейкоцитів [білих кров'яних тілець] у пацієнтів з ХЛЛ), нирковою

	<p>дисфункцією та початковим підвищенням рівня сечової кислоти (Blum 2011).</p> <p>У дослідженні за участю 772 пацієнтів із ГМЛ, які отримували хіміотерапію, фактори, значною мірою пов'язані з підвищеним ризиком клінічного й лабораторного виявлення СЛП, включали підвищення кількості лейкоцитів ($\geq 25-75 \times 10^9/\text{л}$), сечової кислоти ($>7,5$ мг/дл), лактатдегідрогенази ($\geq 1-4 \times \text{ВМН}$) та креатиніну ($>1,4$ мг/дл) (Montesinos 2008).</p>
<p>Заходи із мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Спосіб застосування й дози, зокрема заходи з профілактики СЛП, описані в розділі 4.2 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування. Попередження й застереження щодо СЛП наведені в розділі 4.5 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. Взаємодія з іншими лікарськими засобами описана в розділі 4.6 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» інструкції для медичного застосування. СЛП описано в розділі 4.9 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отримання лікарського засобу виключно за рецептом • Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом • Дизайн упаковки й текст на ній мають полегшувати дотримання схеми титрування дози • Розмір упаковки й інструкція для медичного застосування <p>Додаткові заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розповсюдження безпосередньої комунікації для лікарів (тільки для ХЛЛ) у ЄС та Україні • Розповсюдження картки пацієнта (тільки для ХЛЛ) в ЄС та Україні
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду Дослідження P22-907: Перехресне опитування постачальників медичних послуг для оцінювання ефективності оновленої КХЛЗ і розповсюдження прямої комунікації для лікарів (тільки для ХЛЛ).</p> <p>Дослідження P22-905: Перехресне опитування для оцінювання ефективності картки пацієнта (тільки для ХЛЛ).</p>

Важливий виявлений ризик: нейтропенія	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	Ризик пояснюється передбачуваною токсичністю механізму дії BCL-2 в разі впливу інгібітору BCL-2 (венетоклакс) (Leverson 2015).
Фактори ризику та групи ризику	За наявності ХЛЛ факторами ризику виникнення нейтропенії є старший вік, низький показник загального стану, пізні стадії захворювання, низькі вихідні показники аналізу крові, низький харчовий статус та попереднє лікування хіміопрепаратами, що пригнічують функцію кровотворення (Lyman 2005). Популяція, включена в дослідження венетоклаксу, має фактори ризику, що збігаються з описаними в літературі. Цільова популяція з ГМЛ, як правило, має високий ризик розвитку нейтропенії. У дослідженнях ГМЛ середній вік пацієнтів перевищує 70 років. У цих пацієнтів немає конкретних факторів або груп ризику, які посилюють ризик розвитку нейтропенії.
Заходи із мінімізації ризиків	Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Спосіб застосування й дози описані в розділі 4.2 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування. Попередження й застереження щодо нейтропенії наведені в розділі 4.5 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. Нейтропенія перелічена серед дуже поширених небажаних реакцій у розділі 4.9 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування. Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом. Лікування має бути призначено спеціалістом і проходити під його наглядом Інструкція для медичного застосування
Важливий виявлений ризик: серйозна інфекція	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	ХЛЛ: Лімфопенія й нейтропенія є точно визначеними наслідками застосування венетоклаксу. Хоча їхню роль у патогенезі серйозних інфекцій не можна виключити, на сьогоднішній день зв'язку між серйозними інфекціями та цитопенією не встановлено. ГМЛ: Пацієнти з ГМЛ мають високий фоновий показник нейтропенії та є більш чутливими до інфекцій.
Фактори ризику та групи ризику	Факторами ризику розвитку серйозної інфекції в пацієнтів із ХЛЛ є вік, зниження рівня імуноглобулінів, нейтропенія, лікування більш

	<p>ніж однією лінією хіміотерапії, клінічна стадія на момент встановлення діагнозу, статус мутації IgVH, висока концентрація креатиніну в сироватці крові, пізня стадія захворювання, попередня антинеопластична терапія, нечутливість до терапії на основі флударабіну, високий рівень бета-2-мікроглобуліну в сироватці крові, низький рівень сироваткового альбуміну та низька кількість гранулоцитів (Anaissie 1998, Francis 2006, Molteni 2005). За повідомленими даними, усі пацієнти з ГМЛ мають ризик інфікування, а пацієнти з несприятливим цитогенетичним прогнозом і низьким рівнем гемоглобіну (<10) та низькою кількістю тромбоцитів (<20 000 клітин/мкл) на момент звернення належать до групи найбільшого ризику (Merkel 2013). Популяція, досліджена в програмі розробки венетоклаксу, відповідає тій, що описана в літературі.</p>
<p>Заходи із мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Спосіб застосування й дози описані в розділі 4.2 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування. Допоміжні заходи з лікування інфекцій, пов'язаних з нейтропенією, описані в розділі 4.5 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування. Спостережувані інфекції та інвазії наведено в таблиці в розділі 4.9 (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отримання лікарського засобу виключно за рецептом • Лікування має бути призначено спеціалістом і проходити під його наглядом • Інструкція для медичного застосування
<p>Важливий потенційний ризик: ембріофетальна токсичність</p>	
<p>Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом</p>	<p>Проапоптозний механізм дії венетоклаксу відповідає очікуваній ембріотоксичності. Широке поширення білку BCL-2 в ембріоні, що розвивається (до та після імплантації), свідчить про те, що багатьом незрілим клітинам потрібен білок-репресор апоптозу, а фармакологічне руйнування цих антиапоптичних білків (такими препаратами, як венетоклакс) може вплинути на розвиток ембріона. Про це свідчать дослідження, які продемонстрували, що нокаут або нокадаун білків сімейства BCL-2 може негативно вплинути на зростання і розвиток ембріона (Boumela 2011, LeBrun 1993, Novack 1994).</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Жінки репродуктивного віку</p>

<p>Заходи із мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Вказівки щодо тексту опису ембріофетальної токсичності включено в розділи 4.7 і 5.3 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділи «Застосування у період вагітності та годування груддю» і «Фармакокінетика» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отримання лікарського засобу виключно за рецептом • Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом • Інструкція для медичного застосування
<p>Важливий потенційний ризик: помилка дозування</p>	
<p>Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом</p>	<p>ХЛЛ Потенційні навмисні помилки в призначенні, дозуванні та застосуванні венетоклаксу, особливо в період поступового збільшення дози протягом 5 тижнів до рекомендованої добової дози 400 мг. ГМЛ Під час 3-денної фази підвищення дози від початкової дози 100 мг або за прийому рекомендованої добової дози можуть виникати помилки в призначенні, дозуванні та застосуванні венетоклаксу</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>ХЛЛ: До групи ризику входять пацієнти літнього віку, хворі на ХЛЛ. Фактори ризику: три різні дозування таблеток венетоклаксу й використання протягом 5-тижневого періоду титрування дози. ГМЛ: До групи ризику входять пацієнти літнього віку, хворі на ГМЛ. Фактори ризику: збільшення дози венетоклаксу протягом 3 днів, впродовж яких застосовуються таблетки 100 мг (прийом кількох таблеток).</p>
<p>Заходи із мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Спосіб застосування й дози описані в розділі 4.2 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування. Опис вмісту контейнера з венетоклаксом, зокрема дозування, форми й кольору таблеток, наведено в розділах 3 та 6.5 КХЛЗ (ХЛЛ) та розділах «Форма випуску» та «Упаковка» інструкції для медичного застосування. Вказівки щодо передозування включені в розділ 4.10 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Передозування» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом Пацієнтам із ХЛЛ видаватиметься одна картонна упаковка щотижня протягом перших 4 тижнів титрування дози Пацієнтам із ГМЛ видаватимуть лише таблетки в дозуванні 100 мг, щоб мінімізувати помилки дозування Макет маркування й упаковки (первинної та зовнішньої упаковки) розроблено таким чином, щоб мінімізувати помилки дозування Розмір упаковки й інструкція для медичного застосування
Важливий потенційний ризик: трансформація Ріхтера (тільки для ХЛЛ)	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	Невідомо
Фактори ризику та групи ризику	Факторами ризику вважаються рецидиви й рефракторні форми ХЛЛ, делеція 17p, кілька попередніх цитотоксичних терапій, попередня терапія на основі флударабіну.
Заходи із мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: немає</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістом і проходити під його наглядом

Важливий потенційний ризик: інше первинне злоякісне новоутворення	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	Невідомо
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з рецидивами й рефракторними формами ХЛЛ, кількома попередніми цитотоксичними терапіями, попередньою терапією на основі флударабіну
Заходи із мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: немає</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістом і проходити

	під його наглядом
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи зі фармаконагляду: тільки для ХЛЛ дослідження P16-562

Важливий потенційний ризик: токсичність у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю	
Факти, які підтверджують зв'язок ризику з лікарським препаратом	Пацієнти з тяжким порушенням функції печінки можуть мати більш високі показники системного впливу венетоклаксу внаслідок гіршого його виведення печінкою.
Фактори ризику та групи ризику	До групи ризику входять пацієнти з тяжким порушенням функції печінки
Заходи із мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <p>Спосіб застосування й дози, зокрема її модифікація, описані в розділі 4.2 КХЛЗ (ХЛЛ та ГМЛ) та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Результати фармакокінетичних досліджень, що стосуються порушень функції печінки (ХЛЛ та ГМЛ), наведені в розділі 5.2 КХЛЗ та розділі «Фармакокінетика» інструкції для медичного застосування.</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом Інструкція для медичного застосування

Відсутня інформація: безпеку у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок	
Заходи із мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <p>У розділі 4.2 КХЛЗ та розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування зазначено, що безпеку й ефективність у певних популяціях (ХЛЛ та ГМЛ) ще не визначено. У розділі 5.2 КХЛЗ та розділі «Фармакокінетика» інструкції для медичного застосування представлено результати фармакокінетичних досліджень, що стосуються порушень функції нирок (ХЛЛ та ГМЛ).</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом Інструкція для медичного застосування

Відсутня інформація: безпеку довготривалого застосування (>12 місяців) (тільки для ХЛЛ)	
Заходи із мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи із мінімізації ризиків: Середня тривалість лікування зазначена в розділі 5.1 КХЛЗ</p> <p>Інші рутинні заходи із мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> Отримання лікарського засобу виключно за рецептом Лікування має бути призначено спеціалістами й проходити під їхнім наглядом
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: ХЛЛ: дослідження P16-562</p> <p>Див. розділ II.C цього короткого опису для додаткової інформації про план розробки препарату після реєстрації.</p>

II.C План розробки препарату після реєстрації

II.C.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного посвідчення

Немає.

II.C.2 Інші дослідження у плані розробки препарату після реєстрації

ХЛЛ

Скорочена назва дослідження: дослідження P16-562

Це дослідження є проспективним спостережним когортним дослідженням, що проводиться для оцінювання безпечності застосування венетоклаксу в шведській когорті пацієнтів із ХЛЛ.

Мета цього дослідження: оцінити безпеку довготривалого застосування венетоклаксу за допомогою проспективної когорти пацієнтів, до складу якої входять як ті пацієнти, що раніше отримували венетоклакс, так і ті, що не отримували.

Скорочена назва дослідження: дослідження M16-185

Це дослідження є клінічним дослідженням взаємодії ліків із оральними контрацептивами.

Мета дослідження: оцінити вплив венетоклаксу на фармакокінетику оральних контрацептивів у пацієнтів, хворих на гематологічні злоякісні новоутворення.

Скорочена назва дослідження: дослідження P22-907

Це дослідження є перехресним міжнародним опитуванням.

Мета цього дослідження: оцінити отримання й використання засобу прямої комунікації для лікарів, зокрема обізнаність гематологів, які беруть участь у дослідженні, щодо результатів оцінювання СЛП і дотримання заходів із мінімізації ризиків розвитку СЛП після випуску оновленої КХЛЗ для венетоклаксу та розповсюдження безпосередньої комунікації для лікарів (тільки для ХЛЛ) у ЄС.

Скорочена назва дослідження: дослідження P22-905

Це дослідження є перехресним міжнародним опитуванням.

Мета цього дослідження: оцінити отримання й використання пацієнтами картки пацієнта в терапії венетоклаксом, а також оцінити обізнаність пацієнтів щодо вмісту цієї картки, зокрема симптомів СЛП, дій пацієнта із мінімізації ризиків розвитку СЛП та в разі виникнення симптомів СЛП.