

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КАДСІЛА (ТРАСТУЗУМАБ ЕМТАНСИН)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (далі – ЛЗ) КАДСІЛА®. У ПУР наведена детальна інформація про важливі ризики застосування ЛЗ КАДСІЛА®, про те, як ці ризики можна мінімізувати, і яким чином буде отримуватися більше інформації про ризики та невідомі дані (відсутню інформацію) щодо застосування ЛЗ КАДСІЛА®.

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та листку-вкладиші для ЛЗ КАДСІЛА® наведена важлива інформація для медичних працівників та пацієнтів про те, як слід застосовувати ЛЗ КАДСІЛА®.

Це резюме ПУР для ЛЗ КАДСІЛА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, викладене зрозумілою нефахівцям мовою, які є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до поточних версій документів будуть включені в оновлений ПУР для ЛЗ КАДСІЛА®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ КАДСІЛА® зареєстрований для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивним неоперабельним місцево-поширеним або метастатичним раком молочної залози, які попередньо отримували трастузумаб і таксан, окремо або в комбінації. ЛЗ КАДСІЛА® містить трастузумаб емтансин у якості діючої речовини та вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії.

ЛЗ КАДСІЛА® також зареєстрований для лікування пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози з остаточним захворюванням з локалізацією в молочній залозі та/чи лімфатичних вузлах, після передопераційного лікування.

Детальніша інформація про оцінку переваг застосування ЛЗ КАДСІЛА® наведена у EPAR для ЛЗ КАДСІЛА®, у тому числі в резюме, викладеному зрозумілою нефахівцям мовою, доступному на веб-сайті Європейського агентства лікарських засобів (ЕМА), на сторінці для даного лікарського засобу.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики застосування ЛЗ КАДСІЛА®, а також заходи з мінімізації цих ризиків та пропонувані дослідження для подальшого вивчення ризиків застосування ЛЗ КАДСІЛА®.

Заходами з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування, наведена в листку-вкладиші та КХЛЗ для пацієнтів і медичних працівників;

Важливі рекомендації щодо упаковки лікарського засобу;

Зареєстрований розмір упаковки – кількість препарату в упаковці, обрана таким чином, щоб забезпечити належне застосування лікарського засобу;

Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарський засіб постачається пацієнту (наприклад за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

У випадку ЛЗ КАДСІЛА® ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризику*, зазначеними під відповідними ризиками нижче.

Крім цих заходів, безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку ПОЗБ (PSUR), з метою негайного вживання необхідних заходів. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ЛЗ КАДСІЛА®, ще не доступна, вона наведена нижче як «відсутня інформація»

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливими ризиками застосування ЛЗ КАДСІЛА® є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування ЛЗ КАДСІЛА®. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифікованими ризиками є проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ КАДСІЛА®. Потенційними ризиками є проблеми, для яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних можливий, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутньою інформацією є інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний момент відсутня і потребує збору (наприклад щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Інтерстиціальне захворювання легень/гострий респіраторний дистрес-синдром • Гепатотоксичність • Вузлова регенеративна гіперплазія • Інфузійні реакції • Підвищена чутливість • Дисфункція лівого шлуночка

	<ul style="list-style-type: none"> • Тромбоцитопенія • Периферична нейропатія
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Шкідливий вплив на плід • Помилка при застосуванні лікарського засобу
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки • Застосування пацієнтам з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 50% • Застосування пацієнтам літнього віку (≥ 75 років) • Застосування вагітним жінкам • Застосування жінкам, які годують груддю • Клінічне значення антитіл до препарату

II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий ідентифікований ризик	
Інтерстиціальне захворювання легень/гострий респіраторний дистрес-синдром	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику і групи ризику	<p>Загальні фактори ризику включають попереднє захворювання легень, пульмонектомія або аномальна вихідна фізіологія легень. Одночасне або послідове застосування пневмотоксичних препаратів або додаткове проведення променевої терапії на ділянку грудної клітки може значуще збільшити вірогідність розвитку побічних ефектів з боку легень. На основі результатів первинного аналізу дослідження BO27938 (KATHERINE), спостерігається невелике збільшення ризику виникнення пневмоніту/радіаційного пневмоніту, асоційованого з супутньою променевою терапією на область легень, і застосуванням трастузумабу емтансину у пацієнтів з РРМЗ. Однак, більшість випадків пневмоніту/променевого пневмоніту, які повідомлялися в дослідженні, були 1-2 ступеню, були керованими і стан пацієнтів відновився до дати припинення збору клінічних даних для первинного аналізу.</p> <p>Застосування хіміотерапевтичних засобів пацієнтам, які отримували променево терапію в минулому також може спричинити тяжку</p>

	реакцію з боку шкіри та/або легень в межах раніше опроміненої зони.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ):</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендується остаточно припинити лікування трастузумабом емтансином пацієнтам, у яких діагностовано ІЗЛ або пневмоніт, за винятком променевого пневмоніту в ад'ювантному режимі, коли лікування трастузумабом емтансином слід припинити назавжди у разі променевого пневмоніту ≥ 3 ступеню або 2 ступеню при відсутності відповіді на стандартне лікування. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>
Важливий ідентифікований ризик	
Гепатотоксичність	

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику і групи ризику	Фактори ризику (в загальній популяції) включають вік та генетичні фактори, що впливають на печінковий метаболізм лікарських засобів (Bleibel та співавтори, 2007). На сьогодні немає надійних прогностичних факторів для пацієнтів, які свідчать про наявність або відсутність схильності до розвитку гепатотоксичності до трастузумабу емтансину.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Розділ 5.2 (Фармакокінетичні властивості)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Функцію печінки необхідно контролювати перед початком лікування та застосуванням кожної дози препарату. Пацієнтам з рівнями сироваткових трансаміназ > 3 x ВМН (верхня межа норми) із супутнім рівнем загального білірубину > 2 x ВМН необхідно остаточно припинити лікування. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p>

	<p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик	
Вузлова регенеративна гіперплазія (ВРГ)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Ризик виникнення ВРГ та її потенційних ускладнень підвищується з віком. Стать та етнічна приналежність, ймовірно, не відіграють ролі у розвитку ВРГ (Hartleb та співавтори, 2011).</p> <p>ВРГ може розвинути у результаті основного аутоімунного, запального, неопластичного або ідіопатичного захворювання (Hartleb та співавтори, 2011). В дослідженні серії випадків перед смертю 74% пацієнтів мали супутні злякісні новоутворення, протромботичне або ревматологічне захворювання (Morris та співавтори, 2010).</p> <p>Припускається, що імуносупресивні лікарські засоби можуть спричиняти розвиток ВРГ через пошкодження ендотеліальних клітин дрібних печінкових вен (Hartleb та співавтори, 2011).</p> <p>Для пацієнтів, які отримують трастузумаб емтансин, на сьогодні немає відомих прогностичних факторів, які свідчать про схильність до розвитку ВРГ.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p>

Важливий ідентифікований ризик	
	<p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції: інші побічні реакції включають: непоширені)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Діагноз ВРГ можна підтвердити тільки за допомогою гістопатологічного дослідження. При діагностуванні ВРГ лікування трастузумабом емтансином необхідно остаточно припинити. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.
Інфузійні реакції	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	Для пацієнтів, які отримують трастузумаб емтансин, на сьогодні немає відомих прогностичних факторів, які свідчать про схильність до розвитку інфузійних реакцій. У пацієнтів із симптоматичним вродженим захворюванням легень або з поширеним пухлинним ураженням легень, що призводить до задишки у спокої, ризик виникнення тяжких реакцій в день або на наступний день після проведення інфузії трастузумабу емтансину може бути вищим. Окрім того, ризик виникнення тяжких реакцій через трастузумаб як компонент трастузумабу емтансину може бути вищим у пацієнтів з

Важливий ідентифікований ризик	
	інфузійною реакцію на трастузумаб в анамнезі. Однак, пацієнти з тяжкими інфузійними реакціями на трастузумаб були виключені з клінічних досліджень трастузумабу емтансину, тому дані стосовно цього ризику відсутні.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.7 (Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи, керування автотранспортом або іншими механізмами</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції: поширені (інфузійні реакції))</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Якщо у пацієнта розвиваються симптоми, пов'язані з проведенням інфузії, слід зменшити швидкість інфузії або перервати проведення інфузії трастузумабу емтансину (див. розділи 4.4 та 4.8). При появі загрозливих для життя інфузійних реакцій застосування трастузумабу емтансину необхідно припинити.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик	
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.
Важливий ідентифікований ризик	
Дисфункція лівого шлуночка	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	Попередня терапія антрациклінами, попереднє або одночасне застосування таксанів, пацієнти віком старше 50 років, попередня або одночасна терапія антигіпертензивними засобами та низький рівень ФВЛШ до чи після застосування паклітакселу.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>До початку лікування та через регулярні проміжки часу під час лікування слід проводити стандартні дослідження серцевої функції. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС). У разі дисфункції лівого шлуночка введення препарату слід відкласти або припинити лікування при необхідності (див. розділ 4.2).</p>

Важливий ідентифікований ризик	
	<p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>ВО27938 (KATHERINE)</p> <p>Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.C цього резюме.</p>
Підвищена чутливість	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	Загальні фактори, що збільшують вірогідність виникнення реакцій підвищеної чутливості I типу, включають повторний вплив препарату, реакції підвищеної чутливості на лікарські засоби в анамнезі та внутрішньовенне введення (Kang та Saif, 2007). Епідеміологічні дані щодо факторів ризику, пов'язаних з підвищеною чутливістю до трастузумабу емтансину обговорюються у розділі щодо інфузійних реакцій.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.3 (Протипоказання)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p>

Важливий ідентифікований ризик	
	<p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Якщо у пацієнта розвиваються симптоми, пов'язані з проведенням інфузії, слід зменшити швидкість інфузії або перервати проведення інфузії трастузумабу емтансину (див. розділи 4.4 та 4.8 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС)). При появі загрозливих для життя інфузійних реакцій застосування трастузумабу емтансину необхідно припинити.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.
Тромбоцитопенія	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	Променева терапія та певні хіміотерапевтичні препарати можуть пошкоджувати кістковий мозок, зменшуючи вироблення тромбоцитів та призводячи до тромбоцитопенії. У пацієнтів, які отримують променеву терапію у комбінації з хіміотерапією, мають підвищений ризик тромбоцитопенії. У дослідженні TDM4370g/BO21977 (EMILIA) було відзначено, що азіатські пацієнти мають менше початкове число тромбоцитів, ніж неазіатські пацієнти. У азіатських пацієнтів спостерігалася вища частота тромбоцитопенії 3 або 4 ступеня, а також дещо вища частота геморагічних небажаних явищ (НЯ). Однак частота тяжкої кровотечі серед азіатських та неазіатських пацієнтів була подібною. Про вищу

Важливий ідентифікований ризик	
	частоту НЯ зменшення числа тромбоцитів ≥ 3 ступеню також повідомлялося серед азіатських пацієнтів у порівнянні з пацієнтами європеїдної раси в дослідженні PPM3 BO27938 (KATHERINE). Значущість цих даних невідома.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Рекомендується контролювати кількість тромбоцитів перед введенням кожної дози трастузумабу емтансину. Див. розділ 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>
Периферична нейропатія	

Важливий ідентифікований ризик	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	<p>Хіміотерапевтичні препарати, дія яких спрямована на мікротрубочки (наприклад, таксани, алкалоїди барвінку), як відомо, здатні спричиняти периферичну нейропатію; ступінь та тип периферичної нейропатії залежить від режиму хіміотерапії, кумулятивної дози, схеми застосування, шляху введення та наявності попередньо існуючих факторів ризику (наприклад, цукрового діабету та одночасного або попереднього застосування нейротоксичних препаратів) (Nurgalieva та співавтори, 2010).</p> <p>В масштабному популяційному дослідженні периферичної нейропатії, спричиненої хіміотерапією, в США загалом 65316 пацієнтів з раком молочної залози, 9242 пацієнта з раком яєчників та 86278 пацієнтів з недрібноклітинним раком легень в період з 1991 по 2002 роки були ідентифіковані в реєстрі програми SEER (перебіг, поширеність та наслідки злякисних новоутворень). У пацієнтів, які отримували таксани, периферична нейропатія розвивалася у 2 рази частіше порівняно з пацієнтами, які не отримували хіміотерапію (скориговане ВР = 2,22; 95% ДІ: 1,85-2,66), у той час як у пацієнтів, які отримували комбіноване лікування препаратами платини та таксанами, вірогідність розвитку периферичної нейропатії була у 3 рази більшою (скориговане ВР = 3,33; 95% ДІ: 2,05-5,05). (Nurgalieva та співавтори, 2010).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p>

Важливий ідентифікований ризик	
	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Стан пацієнтів необхідно клінічно контролювати на постійній основі щодо ознак/симптомів нейротоксичності. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>
Шкідливий вплив на плід	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.
Фактори ризику та групи ризику	<p><u>Олігогідромніон:</u></p> <p>У жінок репродуктивного віку у пременопаузальному періоді існує ризик цього ускладнення у разі настання вагітності під час лікування. Оскільки середній вік на момент встановлення діагнозу HER2-позитивного раку молочної залози становить близько 55 років, щонайменше половина пацієнок, вірогідно, отримають лікування і тільки у зв'язку з віком мало ймовірно, що завагітніють. Окрім того, попередня хіміотерапія в ад'ювантному режимі та одночасна хіміотерапія метастазів, вірогідно, зменшують шанси зачаття, імплантації та ембріогенезу внаслідок індукції передчасної менопаузи та антипроліферативної дії хіміотерапії. Зрештою, поширена стадія захворювання та несприятливий прогноз у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози (МРМЗ) зменшують ймовірність настання вагітності.</p> <p><u>Тератогенність:</u></p>

Важливий ідентифікований ризик	
	Лікування хіміотерапевтичними препаратами у першому триместрі, під час органогенезу суттєво збільшує ризик вад розвитку плоду у порівнянні з експозицією хіміотерапії у другому та третьому триместрах вагітності (Gwyn та співавтори, 2005).
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.6 (Фертильність, вагітність та годування груддю)</p> <p>Розділ 5.3 (Доклінічні дані з безпеки)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи: вагітність</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування трастузумабом емтансином і протягом принаймні 7 місяців після закінчення лікування. Пацієнтам чоловічої статі або їх партнеркам також слід використовувати ефективні засоби контрацепції.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>
Помилка при застосуванні лікарського засобу	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані рандомізованих клінічних досліджень та опубліковані літературні дані.

Важливий ідентифікований ризик	
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовне.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 6.6 (Особливі запобіжні заходи при утилізації та іншому поводженні з препаратом)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 5 (Як зберігати ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 6 (Вміст упаковки та інша інформація)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>З метою запобігання помилок при застосуванні препарату важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готується і вводиться, - це ЛЗ КАДСІЛА® (трастузумаб емтансин), а не інший лікарський засіб, до складу якого входить трастузумаб (зокрема трастузумаб або трастузумаб дерукстекан).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Навчальні матеріали для медичних працівників.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>

Важливий ідентифікований ризик	
Відсутня інформація	
Застосування препарату пацієнтам з порушенням функції печінки	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Функцію печінки необхідно контролювати перед початком лікування та застосуванням кожної дози препарату. Пацієнтам з рівнями сироваткових трансаміназ > 3 x ВМН (верхня межа норми) із супутнім рівнем загального білірубину > 2 x ВМН необхідно остаточно припинити лікування. Це належним чином описано у розділі 4.4 Короткої характеристики лікарського засобу для країн Європейського Союзу (КХЛЗ для ЄС).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>

Відсутня інформація	
Застосування пацієнтам із фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 50%	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.4 (Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні)</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>До початку лікування та через регулярні проміжки часу під час лікування слід проводити стандартні дослідження серцевої функції. Це належним чином описано у розділі 4.4 КХЛЗ для ЄС. У разі дисфункції лівого шлуночка введення препарату слід відкласти або припинити лікування при необхідності (див. розділ 4.2).</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>

Відсутня інформація	
Застосування пацієнтам літнього віку (≥ 75 років)	

<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.2 (Дозування та спосіб застосування)</p> <p>Розділ 5.1 Фармакодинамічні властивості</p> <p>Розділ 5.2 Фармакокінетичні властивості</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи</p> <p>Розділ 3 (Як Ви отримуєте ЛЗ КАДСІЛА®)</p> <p>Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Відсутні.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>ВО27938 (KATHERINE)</p> <p>Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.C цього резюме.</p>

<p>Відсутня інформація</p>	
<p>Застосування вагітним жінкам</p>	
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.6 (Фертильність, вагітність та годування груддю)</p>

	<p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи: вагітність</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування трастузумабом емтансином. Пацієнтам чоловічої статі або їх партнеркам також слід використовувати ефективні засоби контрацепції. Якщо вагітна жінка отримує лікування трастузумабом емтансином, рекомендується проведення ретельного моніторингу багатопрофільною групою лікарів.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p> <p>Відсутні.</p>

Відсутня інформація	
Застосування жінкам, які годують груддю	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.6 (Фертильність, вагітність та годування груддю)</p> <p>Листок-вкладиш з інформацією для пацієнта:</p> <p>Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування ЛЗ КАДСІЛА®): застереження та запобіжні заходи: вагітність</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p>

	<p>Жінкам слід припинити годування груддю до початку лікування трастузумабом емтансином. Жінки можуть розпочати годування груддю через 7 місяців після останньої дози трастузумабу емтансину.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: ЛЗ КАДСІЛА® підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p>

Відсутня інформація	
Клінічне значення антитіл до препарату	
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>КХЛЗ:</p> <p>Розділ 4.8 (Небажані ефекти)</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для контролю ризику:</p> <p>Відсутні.</p> <p>Інші заходи з мінімізації ризиків, які не вказані в інформації про препарат:</p> <p>Юридичний статус препарату: трастузумаб емтансин підлягає відпуску тільки за рецептом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p> <p>ВО27938 (KATHERINE)</p>

	Огляд плану післяреєстраційної розробки - див. розділ II.C цього резюме.
--	--------------------------------------------------------------------------

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Коротка назва дослідження: BO27938 (KATHERINE)

Мета дослідження: встановити ефективність і безпеку трастузумабу емтансину в ад'ювантному лікуванні дорослих пацієнтів із HER2-позитивним раннім раком молочної залози із залишковим інвазивним захворюванням в молочній залозі та/чи лімфатичних вузлах після неoad'ювантної терапії на основі таксанів та HER2-спрямованої терапії.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Коротка назва дослідження: BO27938 (KATHERINE)

Мета дослідження: встановити довгострокову ефективність і безпеку трастузумабу в ад'ювантному лікуванні пацієнтів із HER2-позитивним раннім раком молочної залози, у яких не досягнута патологічна повна відповідь після доопераційної HER2-спрямованої терапії.