

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ПАКСОВАР, концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл (Паклітаксел)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування

- Рак яєчників (хіміотерапія першої лінії для лікування раку яєчників, а також у комбінації з цисплатином при поширеній формі хвороби або при залишкових пухлинах (розміром більше 1 см) після лапаротомії; хіміотерапія другої лінії метастатичного раку яєчників у разі неефективності стандартної терапії препаратами платини).
- Рак молочної залози (ад'ювантна хіміотерапія хворих із ураженням лімфатичних вузлів після стандартної комбінованої терапії антрациклінами або циклофосфамідами; первинна хіміотерапія місцевопоширеного або метастатичного раку молочної залози у комбінації з антрациклінами або у поєднанні з трастузумабом у разі виявленої імуногістохімічним методом надекспресії онкопротеїну HER-2 (3+) або ж при наявності протипоказань до терапії антрациклінами; монотерапія метастатичного раку молочної залози у хворих, які не є кандидатами на стандартну терапію антрациклінами, або ж у разі неефективності попередньої терапії антрациклінами).
- Поширений недрібноклітинний рак легенів (НДКРЛ) (комбінована хіміотерапія з цисплатином у разі неможливості застосування хірургічного лікування та/або променевої терапії).
- Саркома Капоші у хворих на СНІД (терапія другої лінії поширеної саркоми Капоші у разі неефективності попередньої терапії ліпосомальними антрациклінами).

Рак яєчників – злоякісна пухлина, що вражає яєчники. За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, злоякісні пухлини яєчника займають 7 місце в структурі загальної онкозахворюваності і 5 місце серед причин смерті від усіх злоякісних пухлин у жінок. Кожен рік у світі реєструється понад 225 тисяч нових випадків карциноми яєчника, з яких близько 140 тис. закінчуються летально. Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці карциноми яєчника, близько 75 % її виявляється на пізніх стадіях. За зведеними даними популяційних канцер-реєстрів країн Європи, 1-річна виживаність хворих на рак яєчника 65 %, 3-річна – 41 %, 5-річна – 35 %. П'ятирічна виживаність при третій стадії становить близько 24 %, при 4-й стадії — 4,6 %. В США рак яєчників знаходиться на другому місці серед злоякісних захворювань жіночої статеві системи і має найвищий відсоток смертності (1 % всіх жінок помирають від цього захворювання); це п'ята провідна причина смерті від раку у пацієнток. За даними Національного канцер-реєстру, кількість випадків раку яєчників в Україні у 2016 р. склало 3392, захворюваність 9,4 %. Загальна кількість померлих у 2016 році склала 1823. В Україні щорічно діагностується у більш ніж 4 тис. жінок (15,8 випадків на 100 000 населення). Щороку помирають майже 2 тисячі жінок. Протягом першого року після встановлення діагнозу помирає майже 40 % хворих.

Фактори ризику: безпліддя; ранній початок менструацій або пізня менопауза; спадкова схильність; рак молочної залози.

Супутні захворювання: хронічні захворювання жіночих статевих органів; серцево-судинні хвороби; хвороби ендокринних органів.

Лікування: хірургічне, застосування хімічних препаратів, променева терапія.

Рак молочної залози. 30 % усіх випадків раку складає рак молочної залози, який займає перше місце в онкологічній захворюваності жінок та смертності жінок України від злоякісних захворювань. Рак молочної залози – це найбільш поширений серед мешканок України вид раку, він складає 23,1 % від усіх злоякісних новоутворень у жінок. Рак молочної залози 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 2016 р. склало 14 533, у тому числі 127 випадків - у чоловіків, захворюваність 40,2 %. Загальна кількість померлих у 2016 році склала 5895, смертність 16,3. На період до 2020 року приріст раку молочної залози складе 12,5 %. Частіше хворіють жінки старше 40 років.

Фактори ризику: відхилення у строках появи перших менструацій (ранні чи пізні); відсутність вагітностей; аборти; пізня перша вагітність; вживання гормональних препаратів; спадковість; надлишкова маса тіла; запалення та травми молочної залози; пухлини яєчників; пізня менопауза.

Супутні захворювання: запальні захворювання статевих органів; захворювання печінки; цукровий діабет; захворювання щитовидної залози; ожиріння; гіпертонічна хвороба.

Лікування: гормональні препарати, променева терапія, ліки, які пригнічують ракові клітини, хірургічне лікування.

Поширений недрібноклітинний рак легенів - злоякісне новоутворення, яке поширюється в прилеглі тканини та інші органи. Симптоми: кашель, кровохаркання, втрата ваги, задишка. У світі рак легенів найчастіше зустрічається серед онкозахворювань. В структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення в Україні посідає перше місце. Щорічно в Україні реєструється більше 17 тисяч нових випадків. В середньому, шестеро з десяти пацієнтів гинуть впродовж року від прогресування захворювання. За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак легенів в Україні у 2011 році дорівнювала 38,2 на 100 тис. жіночого населення і 66,9 на 100 тис. чоловічого населення. 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. Фактори ризику: паління; вплив канцерогенів, спадкова схильність; хронічні захворювання органів дихання.

Супутні захворювання: хронічні хвороби органів дихання; серцево-судинні захворювання; хвороби печінки, нирок.

Лікування: хірургічне, застосування хімічних препаратів, променева терапія.

Саркома Капоші – злоякісна пухлина, яка вражає весь організм; походить із стінок судин. Найчастіше вражає шкіру, внутрішні органи, слизові оболонки, лімфатичну систему. У Північній Америці та Європі її виявляють більш ніж у 30 % хворих на СНІД. Пухлина має пурпурне забарвлення, але іноді колір має різні відтінки: червоний, фіолетовий або бурий. Пухлина являє собою безболісні плями або вузлики, які можуть бути пласкими або злегка піднімаються над шкірою. Частіше зустрічається у чоловіків у віці 38-75 років, вихідців з Екваторіальної Африки, чоловіків середземноморського походження. Фактори ризику: ВІЛ-інфіковані (частіше гомосексуалісти), люди з пересадженими органами, наркоманія, ослаблення імунітету внаслідок медикаментозного лікування. Супутні захворювання: серцево-судинні захворювання, шкірні захворювання, хвороби органів дихання, цукровий діабет, хвороби органів шлунково-кишкового тракту, СНІД. Лікування: застосування хімічних препаратів, променева терапія, хірургічне.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

650 пацієнтів з раком яєчників отримували 9 курсів лікування паклітакселом та цисплатином або контрольне лікування. Друге дослідження оцінювало 6 курсів лікування паклітакселом та цисплатином або контрольне лікування у 400 пацієнтів. В обох

дослідженнях пацієнти, які отримували паклітаксел, мали довший час до прогресування раку та більшу виживаність.

Використання доксорубіцину, паклітакселу та циклофосфаміду у 42 хворих раком молочної залози: після 4-річного нагляду у 78 % не було прогресування хвороби. В іншому дослідженні (таж схема) при нагляді 15 місяців ознак хвороби не виявлялось у 93 %.

Комбінація доксорубіцину та паклітакселу порівнювалась з стандартною комбінацією у 267 пацієнтів з раком грудей. Повні відповіді були в 19 % при схемі паклітакселу та доксорубіцину проти 8 %.

При недрібноклітинному раку легень комбінація паклітаксела з цисплатином мала переваги перед стандартною терапією. Кращі результати були отримані у відношенні ефективності (31 % та 26 % проти 12 %), виживаність при комбінації паклітаксела – цисплатина значно вища (медіана 10,3 і 9,6 в порівнянні 7,4 місяці, пережили 1 рік – 40,4 % та 37,3 % проти 31 %).

Ефективність та безпечність паклітакселу досліджували у пацієнтів з саркомою Капоші, які раніше отримували хіміотерапію. Успішне використання було в 57 % хворих, стійких до ліків класу антрациклінів, які вони отримували раніше під час хіміотерапії, після 15 циклів лікування паклітакселом.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ПАКСОВАР, концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл, а саме:

- *Пацієнти з порушеною функцією нирок.*
- *Пацієнти з метастазами в центральній нервовій системі.*
- *Застосування у дітей до 18 років.*
- *Репродуктивна токсичність.*
- *Генотоксичність при довготривалому впливі.*

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

**VI.2.4. Резюме проблем безпеки
ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Зменшення кількості клітин крові, що може призвести до зниження імунітету, малокрів'я та кровотеч (Мієлосупресія (нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія)	Зменшення кількості клітин крові внаслідок пригнічення кісткового мозку є небажаним ефектом, про який повідомляється найчастіше. Пригнічення функції кісткового мозку є токсичним ефектом, що обмежує дозу препарату.	Паклітаксел не слід призначати пацієнтам з початковим низьким рівнем клітин крові. Лікар буде регулярно контролювати аналіз крові під час лікування. При появі синців без причини, кровотечах, підвищенні температури тіла пацієнт повинен негайно повідомити лікаря.
Ураження нервів, які можуть впливати на рухи, чутливість або роботу внутрішніх органів (Периферична нейропатія)	Рідко були повідомлення про ураження нервів, які впливали на рухи, чутливість або роботу внутрішніх органів (периферична нейропатія). У пацієнтів з недрібноклітинною карциномою легень та в пацієнтів з раком яєчників, лікування паклітакселом протягом трьох годин в комбінації з цисплатином в якості терапії першої лінії призвело до більшої частоти серйозного токсичного впливу на нерви, ніж монотерапія паклітакселом та циклофосфамідом з послідувачим цисплатином.	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо мали захворювання нервової системи в минулому. У важких випадках нервового ураження лікар знизить дозу на 20% (на 25% в пацієнтів з саркомою Капоші) для всіх подальших курсів паклітакселу.
Параліч черепно-мозкових нервів	Були повідомлення про ураження зорового нерва в пацієнтів, які одержували дози вище рекомендованих.	Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про порушення зору.
Серйозні алергічні реакції (Реакції гіперчутливості)	Тяжкі алергічні реакції такі, як утруднене дихання, низький артеріальний тиск, висипання, пухирі во всьому тілу, набряк обличчя та/або інших частин тіла, погіршення ковтання виникали в < 1% пацієнтів, які отримували паклітаксел. Серйозні алергічні реакції можуть призводити до смерті.	Паклітаксел не повинен застосовуватись у тих пацієнтів, яким відомо про алергію на паклітаксел чи будь-які допоміжні речовини, особливо на поліоксіетиленову рицинову олію. Якщо пацієнт відчуває раптовий свербіж шкіри, набряк рук, ніг, обличчя, губ, роту, важкість ковтання або дихання, головокружіння, пацієнт повинен негайно інформувати свого лікаря. У випадку важких алергічних реакцій, введення паклітакселу повинно бути негайно припинено та

		призначено відповідне лікування.
Захворювання легень (Пневмоніт)	Рідко повідомлялось про розвиток захворювання легень, що характеризувалось легеневиими рубцями (інтерстиціальний пневмоніт) при застосуванні паклітакселу в поєднанні з променевою терапією, незалежно.	Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про появу кашлю, задишки. Лікар призначить відповідне лікування.
Зараження крові (Сепсис)	При застосуванні паклітакселу рідко були повідомлення про розвиток зараження крові.	При підвищенні температури тіла пацієнт повинен негайно повідомити лікаря.
Шлунково-кишкові явища	Рідко при лікуванні паклітакселом повідомлялося про розвиток діареї, виразок у роті, кишкових кровотеч, включаючи випадки, коли пацієнти одночасно не лікувалися антибіотиками.	Пацієнт повинен негайно повідомити лікаря про виразки в роті, болі в животі, діарею, кров в калі. Лікар призначить відповідне лікування.
Болі в м'язах та в суглобах (Міалгія та артралгія)	При застосуванні паклітакселу часто повідомлялось про болі в м'язах та суглобах.	Пацієнт повинен повідомити лікаря про виникнення болів в м'язах та суглобах. Лікар призначить відповідне лікування.
Токсичний вплив на серцеву діяльність (Кардіотоксичність)	Про тяжкі порушення електричних імпульсів, які викликають серцеві скорочення (Тяжкі порушення серцевої провідності) при монотерапії паклітакселом повідомляли рідко. Низький артеріальний тиск (гіпотензія), високий артеріальний тиск (гіпертонія) та повільна частота серцевих скорочень (брадикардія) спостерігались при застосування паклітакселу; зазвичай, пацієнти не мають ніяких ознак або симптомів та взагалі не потребують лікування. Тяжкі реакції з боку серця спостерігались частіше у пацієнтів з недрібноклітинним типом раку легень (недрібноклітинна легенева карцинома), ніж з	Якщо у пацієнтів розвивається порушення роботи серця під час прийому паклітакселу, необхідно проводити відповідну терапію та постійний моніторинг функції серця під час подальшої терапії паклітакселом. Якщо паклітаксел застосовують у комбінації з доксорубіцином або трастузумабом для початкового лікування метастатичного раку молочної залози, необхідно попередньо провести моніторинг функції серця та додатково контролювати під час лікування (наприклад, кожні 3 місяці). Якщо діагностується погіршення серцевої функції, навіть без жодних ознак чи симптомів, лікуючі лікарі повинні ретельно оцінити клінічні переваги подальшої терапії в порівнянні з можливістю заподіяння ураження серця, включаючи потенційно незворотні ураження.

	карциномою грудей чи яєчників.	
Кистозний макулярний набряк	При монотерапії паклітакселом були повідомлення про ураження центральної ділянки сітківки ока, внаслідок чого може розвинути втрата зору.	Пацієнт при перших ознаках погіршення зору повинен негайно повідомити свого лікаря.
Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз	При застосуванні клофарабіну повідомлялось про пухирі на шкірі та слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках, які пізніше можуть відшаровуватись.	Протипоказано застосування препарату при підвищеній чутливості до клофарабіну або до будь-якої з допоміжних речовин. Пацієнт повинен негайно повідомити медичний персонал про висипання на шкірі та слизових. Лікар відмінить терапію клофарабіном та призначить відповідне лікування.
Реакції в місці введення/екстравазація	Випадкове попадання препарату в шкіру та підшкірну клітковину при введенні в вену може спричинити загибель тканин (некроз)	Медичний персонал буде дотримуватись правил внутрішнього введення препарату. Пацієнт при виникненні в місці введення болю, набряку, почервоніння повинен негайно повідомити лікаря.
Безпека в пацієнтів старше 75 років	Пригнічення кісткового мозку частіше спостерігалось в пацієнтів старше 75 років.	Паклітаксел не слід призначати пацієнтам з початковим низьким рівнем клітин крові. Лікар буде регулярно контролювати аналіз крові під час лікування. При появі синців без причини, кровотечах, підвищенні температури тіла пацієнт повинен негайно повідомити лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Загибель клітин печінки та порушення функціонування мозку внаслідок печінкової недостатності (Гепатотоксичність)	Про загибель клітин печінки (некроз печінки) та порушення функціонування мозку внаслідок печінкової недостатності (печінкова енцефалопатія), що призводило до смерті пацієнта, повідомлялося дуже рідко (< 1/10000) або частота була невідома. Паклітаксел не рекомендується призначати пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки.
Гостра ниркова недостатність та гемолітикоуремічний синдром	Були повідомлення при монотерапії паклітакселом про розвиток ниркової недостатності.
Застосування в пацієнтів з печінковою недостатністю	Паклітаксел розщеплюється (метаболізується) печінкою. Пацієнти із порушеннями функції печінки можуть мати підвищений ризик токсичності, особливо зменшення кількості клітин, що відповідають за імунітет

	(мілосупресія). Не існує жодних доказів того, що токсичність паклітакселу підвищується, якщо вводити 3-х годинно крапельно пацієнтам з легким порушенням функцій печінки. Є недостатні дані для того, щоб рекомендувати зміни в дозах у пацієнтів з легким та середнім ступенем важкості печінкової недостатності. Пацієнтів із важкою печінковою недостатністю не слід лікувати паклітакселом.
Використання з іншими лікарськими засобами	Рекомендована схема введення паклітакселу для першої лінії хіміотерапії раку яєчника полягає в тому, щоб паклітаксел отримували перед цисплатином. Коли паклітаксел вводити перед цисплатином, його профіль безпеки буде такий самий, як і при монотерапії. Паклітаксел для початкового лікування метастатичного раку молочної залози слід вводити через 24 години після доксорубіцину для зменшення. Слід бути обережними при введенні паклітакселу одночасно з ліками, які сповільнюють печінковий обмін (наприклад, еритроміцин, флуоксетин, гемфіброзил) або посилюють (наприклад, рифампіцин, карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, ефавіренз, невірапін). Пацієнти повинні повідомити свого лікаря щодо ліків, які вони приймають.
Медичні помилки	При комбінованому лікуванні паклітакселом і цисплатином раку яєчника паклітаксел рекомендується вводити перед цисплатином. Перед введенням паклітакселу пацієнтам необхідно отримувати попередню терапію кортикостероїдами, антигістамінними препаратами та антагоністами H2-рецепторів. Розведені розчини для інфузій слід зберігати у посуді з матеріалів, що не містять ПВХ (пляшках зі скла, поліпропілену, мішках з поліпропілену, поліолефіну), і вводити через інфузійні системи з поліетилену.
Застосування незареєстрованими показаннями	Ефективність та безпека паклітакселу доведена лише за зареєстрованими показаннями.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Пацієнти з порушеною функцією нирок	Ефект ниркової недостатності (ниркова дисфункція) щодо розподілу паклітакселу після 3-годинної інфузії не був досліджений офіційно.
Пацієнти з метастазами в центральній нервовій системі	Відсутня інформація щодо застосування паклітакселу в пацієнтів з метастазами в центральній нервовій системі.
Застосування у дітей до 18 років	Паклітаксел не рекомендовано застосовувати дітям до 18 років через відсутність даних про його безпечне та ефективне використання.
Репродуктивна токсичність	Інформація про лікування паклітакселом вагітних жінок відсутня.
Генотоксичність при	Відсутня інформація щодо генотоксичності при довготривалому

довготривалому впливі	впливі.
-----------------------	---------

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	-	-	Перший ПУР, змін не було.