

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПЕГ-ФІЛСТІМ®

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Нейтропенія – зниження кількості різновиду білих кров'яних тілець (нейтрофілів), яке може бути короткоплинним або спостерігатися протягом тривалого часу. Існує багато потенційних причин нейтропенії: спадковість, вплив отруйних речовин, у тому числі протипухлинних препаратів, інфекційні захворювання, порушення роботи імунної системи тощо. Нейтропенія розвивається у більшості хворих на рак, найчастіше внаслідок застосування протипухлинних засобів, особливо тих, що використовують для лікування раку крові [Lustberg M.B. Management of neutropenia in cancer patients. Clin. Adv. Hematol. Oncol. 2012;10(12):825-6].

Фебрильна нейтропенія – раптове (протягом декількох годин, а іноді навіть кількох десятків хвилин) підвищення температури хворого вище 38°C, на тлі зниження абсолютного числа різновиду білих кров'яних тілець під назвою нейтрофіли. Наприклад, при лікуванні хворих із раком жіночих статевих органів, вона спостерігалася у 6,9% пацієнтів [Hashiguchi Y. et al. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. Anticancer Drugs. 2015;26(10):1054-60; James R.M. et al. The investigation and management of chronic neutropenia in children. Arch Dis Child. 2006;91(10):852 – 858].

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Пегфілграстим – діюча речовина препарату ПЕГ-Філстим, розчин для ін'єкцій — регулює утворення і вивільнення нейтрофілів (різновиду білих кров'яних тілець) з кісткового мозку. Нижче наведені результати досліджень ефективності пегфілграстиму:

При застосуванні пегфілграстиму у пацієнтів на ранній стадії раку молочної залози при хіміотерапії ризик виникнення фебрильної нейтропенії знижувався на 98%. Фебрильна нейтропенія розвинулась у 1,2% зі 177 пацієнтів, які отримували пегфілграстим, та у 68,8% з 174 пацієнтів, які його не отримували [Kosaka Y. et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. Support Care Cancer. 2015;23(4):1137-1143].

Пегфілграстим на 58% знижував захворюваність на фебрильну нейтропенію при хіміотерапії у пацієнтів із колоректальним раком. Фебрильна нейтропенія розвинулась у 2,4% з 422 пацієнтів, які отримували пегфілграстим, та у 5,7% з 423 пацієнтів, які його не отримували [Pinter T. et al. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pegfilgrastim in Patients Receiving First-Line FOLFOX/Bevacizumab or FOLFIRI/Bevacizumab for Locally Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Final Results of the Pegfilgrastim and Anti-VEGF Evaluation Study (PAVES). Clin Colorectal Cancer. 2017;16(2):103-114.e3].

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Власник реєстраційного посвідчення не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування препарату за наступних умов:

- Застосування у дітей віком до 18 років;
- Застосування у період вагітності або годування груддю.

Власником реєстраційного посвідчення не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в Інструкції для медичного застосування.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
<i>Збільшення у розмірах та розрив селезінки (Спленомегалія, розрив селезінки)</i>	Якщо Вам вводять препарат ПЕГ Філстим, слід пам'ятати, що препарат викликає збільшення розміру селезінки та може стати причиною її розриву.	Лікар має регулярно контролювати розмір селезінки, звертати особливу увагу на пацієнтів зі скаргами на біль у верхній лівій частині живота або в лівому плечі.
<i>Запалення кровоносних судин шкіри (Шкірний васкуліт)</i>	Якщо Вам вводять препарат ПЕГ Філстим, слід пам'ятати, що препарат може викликати запалення стінок кровоносних судин шкіри.	При лікуванні препаратом ПЕГ Філстим необхідно слідкувати за станом шкірних покривів.
<i>Висип на шкірі, який супроводжується болем у суглобах та підвищенням температури тіла (Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа))</i>	При застосуванні препарату ПЕГ Філстим може з'явитися висип на шкірі, який супроводжується болем у суглобах та підвищенням температури тіла, що має назву синдром Світа.	Призначаючи препарат, лікар має слідкувати за температурою тіла та шкірними покривами та у разі появи проявів синдрому Світа відмінити препарат.
<i>Алергічні реакції (Реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції))</i>	Слід пам'ятати, що препарат ПЕГ Філстим може спричинити реакції підвищеної чутливості (наприклад, алергію).	Протипоказано застосовувати ПЕГ Філстим пацієнтам з підвищеною чутливістю до препарату.
<i>Підвищена проникність дрібних судин, яка призводить до швидкого падіння кров'яного тиску (Синдром підвищеної проникності капілярів)</i>	Слід пам'ятати, що введення препарату ПЕГ Філстим може призвести до підвищення проникності дрібних судин, різкого падіння кров'яного тиску та стати причиною смерті.	При лікуванні препаратом ПЕГ Філстим слід враховувати, що препарат може призводити до підвищення проникності дрібних судин.
<i>Тяжкі порушення нормального дихання через посилення запальних процесів у легенях (Тяжкі порушення з боку легень (включаючи інтерстиціальну пневмонію, гострий респіраторний дистрес-синдром))</i>	Слід пам'ятати, що препарат ПЕГ Філстим може призвести до порушення нормального дихання внаслідок ураження легеневої тканини та посилення запальних процесів, що може призвести до смертельних наслідків.	При виникненні кашлю, лихоманки, задишки лікар має зробити рентген легень та аналіз крові. Якщо необхідно, він має відмінити препарат та призначити відповідне лікування.
<i>Руйнування червоних кров'яних тілець у хворих на малокрів'я, спричинене порушенням будови та роботи червоних кров'яних тілець</i>	Якщо у Вас малокрів'я, спричинене порушенням будови та роботи червоних кров'яних тілець (серповидноклітинна анемія), слід пам'ятати, що введення препарату може	Призначаючи препарат при малокрів'ї, лікар має регулярно слідкувати за аналізами крові.

<i>(Серповидно-клітинний криз у пацієнтів із серповидноклітинною анемією)</i>	призводити до руйнування кров'яних тілець, порушення циркуляції крові по судинах, що супроводжується болем, порушенням нормальної роботи органів та може стати причиною смерті.	
<i>Біль у м'язах та кістках (Симптоми, пов'язані зі скелетно-м'язовим болем (міалгія, біль в кістках))</i>	Слід пам'ятати, що препарат ПЕГ Філстим може викликати біль у м'язах та кістках.	При лікуванні препаратом ПЕГ Філстим слід враховувати, що препарат може викликати біль у м'язах та кістках.
<i>Надмірне підвищення кількості білих кров'яних тілець у крові (Лейкоцитоз)</i>	Слід пам'ятати, що введення препарату ПЕГ Філстим може призвести до надмірного збільшення кількості білих кров'яних тілець (лейкоцитів) у крові.	Лікар має регулярно слідкувати за числом лейкоцитів у крові, а у випадку надмірного збільшення їх кількості відмінити лікарський засіб.
<i>Зменшення кількості кров'яних пластинок – тромбоцитів (Тромбоцитопенія)</i>	Якщо Вам вводять препарат ПЕГ Філстим, слід пам'ятати, що препарат може призвести до зниження кількості кров'яних пластинок (тромбоцитів).	Лікар має контролювати кількість тромбоцитів. При значному зниженні їхньої кількості слід зменшити дозу або тимчасово припинити застосування препарату.
<i>Захворювання нирок, що супроводжується запаленням (Гломерулонефрит)</i>	Слід пам'ятати, що введення препарату ПЕГ Філстим може призвести до гломерулонефриту (захворювання нирок, що супроводжується запаленням).	Лікар має слідкувати за показниками сечі, а у випадку розвитку гломерулонефриту знизити дозу препарату або відмінити його.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Розвиток раку крові (Гострий мієлолейкоз / мієлодиспластичний синдром)</i>	Якщо у хворого дуже низька кількість білих кров'яних тілець, слід пам'ятати, що препарат ПЕГ Філстим може викликати розвиток раку крові (злоякісне білокрів'я).
<i>Синдром вивільнення цитокінів</i>	Слід пам'ятати, що препарат може стимулювати виділення біологічно активних речовин, які виробляються в організмі людини та зветься цитокіни.
<i>Медичні помилки, включаючи передозування</i>	Слід пам'ятати, що можливе передозування при введенні препарату.
<i>Взаємодія з літєм</i>	Якщо Ви приймаєте препарати літїю, слід пам'ятати, що вони можуть посилити дію препарату ПЕГ Філстим.
<i>Застосування препарату за незатвердженими показаннями (Застосування не за показаннями)</i>	Цей засіб слід застосовувати тільки згідно з Інструкцією до медичного застосування! Можливі випадки застосування препарату ПЕГ Філстим за показаннями, не затвердженими Інструкцією до медичного застосування. Є ймовірність призначення препарату за показаннями, але у незатвердженому режимі дозування,

	групам людей, для яких дослідження ефективності та безпеки лікування не досліджувалося.
<i>Утворення антитіл (імуногенність)</i>	У відповідь на введення препарату іноді можуть вироблятися спеціальні білки імунної системи, що зв'язуються із препаратом (антитіла). Це має наслідки у вигляді зниження дії препарату або розвитку небажаних реакцій з боку імунної системи.
<i>Екстрамедулярний гемопоєз (Кровотворення поза межами кісткового мозку – в печінці або селезінці)</i>	При застосуванні препарату можливий процес утворення клітин крові у печінці або селезінці.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

<i>Застосування у дітей віком до 18 років</i>	Невідомо наскільки безпечним та ефективним є ПЕГ-Філстим для дітей.
<i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i>	Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, Вам не слід застосовувати цей лікарський засіб.

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 має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Утворення організмом особливих білків проти препарату (Утворення антитіл (імуногенність))

Заходи з мінімізації ризику: «Утворення антитіл (імуногенність)».
Мета й обґрунтування: Виявлення та ефективна мінімізація ризику утворення антитіл до пегфілграстиму.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків
Ключові моменти: 1. Підготовка листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення пегфілграстиму.
Мета й обґрунтування: Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик утворення антитіл до пегфілграстиму – діючої речовини ЛЗ ПЕГ-Філстим, розчин для ін'єкцій, та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.
Пропоновані заходи: Підготовка та розповсюдження листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення пегфілграстиму.

VI.2.6 План запланованого післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Власником реєстраційного посвідчення пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Утворення антитіл (імуногенність)» у післяреєстраційному періоді.

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу ризику розвитку імуногенності у відповідь на введення пегфілграсниму (Dear healthcare professional letter)	Виявлення та ефективна мінімізація ризику утворення антитіл до пегфілграсниму	Утворення антитіл (імуногенність)	Планується	2024 р. – заплановано надання звіту

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	03.10.2020	–	–
1.1	30.04.2021	Утворення антитіл (імуногенність)	<p>Переглянуто заходи з мінімізації ризиків та заплановано запровадження додаткового заходу з мінімізації ризику «Утворення антитіл (Імуногенність)».</p> <p>У зв'язку із запланованим запровадженням додаткового заходу з мінімізації ризику «Утворення антитіл (імуногенність)», внесено зміни у:</p> <ol style="list-style-type: none"> Частина II Специфікація з безпеки; <ul style="list-style-type: none"> Модуль CVII Ідентифіковані та потенційні ризики; Частина III План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження з безпеки); Частина V Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків); Частина VI Резюме плану управління ризиками; Частина VII Додатки, а саме: <ul style="list-style-type: none"> Додаток 10 Деталізована інформація щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків (якщо такі були).