

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ГЛІВЕК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (Imatinib)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для ГЛІВЕК, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (далі – ГЛІВЕК). У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату ГЛІВЕК (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (далі – Інструкція) ГЛІВЕК містить основну інформацію про застосування ГЛІВЕК для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУРу для препарату ГЛІВЕК слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку ризиків та його резюме, що є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу для громадськості (EPAR).

Важливі нові ризики або зміни до існуючих будуть включені в оновлені версії ПУР для препарату ГЛІВЕК.

### **I. Що це за препарат і для чого він використовується**

Лікарський засіб ГЛІВЕК показаний для:

- лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною (Ph+) (з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми (BCR-ABL)) хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія терапії;

- лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном альфа або у фазі акселерації, або у фазі бластної кризи захворювання;

- у складі хіміотерапії пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ГЛЛ) з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми;

- як монотерапія дорослих пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ГЛЛ) у стадії рецидиву або з такою, що важко піддається лікуванню;

- лікування дорослих пацієнтів з мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (MDS/MPD), пов'язаними з перебудовою гена рецептора тромбоцитарного фактора росту (ТФР);

- лікування дорослих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перебудовою генів FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ;

Ефект від застосування Глівеку® при трансплантації кісткового мозку недостатньо вивчений. Показаний також для:

- лікування дорослих пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП);

- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСП) після резекції. Пацієнти, у яких існує низький чи мінімальний ризик, можуть не отримувати ад'ювантну терапію;

- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною випираючою дерматофібросаркомою, (dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)) та дорослих пацієнтів з рецидивуючою та/або метастатичною дерматофібросаркомою, що не може бути видалена хірургічним шляхом.

Додаткова інформація щодо ГЛІВЕК знаходиться в Інструкції для медичного застосування на сайті "Державному реєстрі лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.driz.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату ГЛІВЕК, яка міститься у Європейському звіті з оцінки лікарського засобу для громадськості, включаючи резюме для неспеціалістів, що представлено на веб-сайті Європейської медичної агенції (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec> (у ЄС лікарський засіб ГЛІВЕК зареєстровано під назвою Glivec).

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

Важливі ризики препарату ГЛІВЕК, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропонувані подальші дослідження ризиків викладені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть включати таке:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування лікарського засобу у Інструкції, що призначена для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити належне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарській засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним.

Разом ці заходи становлять звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), для того щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять звичайну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату ГЛІВЕК, поки що недоступна, вона зазначена нижче у розділі «Відсутня інформація».

### II.A: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з препаратом ГЛІВЕК – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, для того, щоб лікарський засіб можна було безпечно використовувати. Важливі ризики можуть вважатись ідентифікованими або потенційними. Ідентифікованими ризиками є ризики, щодо яких є достатні докази зв'язку з використанням препарату ГЛІВЕК. Потенційні ризики - це ризики, які можуть бути пов'язані з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок достовірно не встановлений та потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає інформацію про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні препарату).

Таблиця 1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Не передбачено
Важливі потенційні ризики	Друге первинне злоякісне новоутворення Переносимість під час вагітності та наслідки вагітності
Відсутня інформація	Застосування у дітей: тривале застосування препарату Діти віком до 2 років

### II B: Резюме важливих ризиків

Для імаїнібу немає важливих ідентифікованих ризиків.

**Таблиця 2. Важливий потенційний ризик: Друге первинне злоякісне новоутворення**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Ступінь тяжкості та характер виявленого злоякісного новоутворення зазвичай варіюватимуть в залежності від конкретного ступеня злоякісності та швидкості, з якою його виявляють та лікують. При прийомі імаїнібу характерної картини не виявлено.</p> <p>Reboга зі співавторами (2010) використовував реєстр онкологічних захворювань Швеції для оцінки частоти виникнення другого первинного раку у пацієнтів Хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ). Враховуючи той факт, що протягом 1970 - 1995 років зафіксовано всього 145 випадків подальшого розвитку первинних злоякісних новоутворень у 2753 дорослих пацієнтів з діагнозом ХМЛ, виявлено підвищений рівень захворюваності на друге злоякісне новоутворення, а саме, рак будь-якої локалізації (стандартизований показник захворюваності - SIR 1,82, 95% ДІ: 1,53 – 2,14), рак шлунка (SIR = 2,76, 95% ДІ: 1,33 – 5,08), рак шкіри (SIR = 5,36, 95% ДІ: 3,18 – 8,47), рак сечостатевої системи (SIR = 1,61, 95% ДІ: 1,15 – 2,21) та лімфолейкоз (SIR = 5,53, 95% ДІ: 1,79 – 12,89).</p> <p>Серед 856 дітей, що вилікувалися від гострого лімфолейкозу (ГЛЛ), у 44 розвинулось друге первинне новоутворення; із них у 41 таке новоутворення було наслідком променевої терапії. Ризик виникнення другого новоутворення був значно вищим у 597 пацієнтів, які отримували променеву терапію (опромінена група), ніж у 259 пацієнтів, яким променеву терапію не проводили (p=0.04; оцінюваний кумулятивний ризик [+/-SE] у 20 років, 20,9+/-3,9% проти 0,95+/-0,9%) (Pui зі співавторами 2003).</p>
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено.</p> <p>Однак у розділі Короткої характеристики Доклінічні дані з безпеки лікарського засобу наведено детальну інформацію про доклінічні дані щодо цієї проблеми з безпеки.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено</p>

**Таблиця 3. Важливий потенційний ризик: Переносимість під час вагітності та наслідки вагітності**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Інформація про вагітність у жінок з хронічним мієлолейкозом (ХМЛ) в епоху до впровадження імаїнібу є обмеженою. Було опубліковано опис декількох клінічних випадків. Mubarak зі співавторами (2002) та Ali зі співавторами (2004) описали загалом 13 випадків, всі з нормальним результатом. Показники захворюваності відсутні. В поодиноких повідомленнях описано результати вагітності у жінок з гострим лімфолейкозом (ГЛЛ). Molkenboer зі співавторами (2005) представив 2 випадки: один із завмерлою вагітністю на 6-му тижні та один – із народженням мертвого плоду на 22-му тижні вагітності. За даними Chelghoum зі співавторами (2005) серед 6 вагітностей у жінок із ГЛЛ 3 закінчились</p>
--	--

	<p>абортом за медичними показаннями, а інші 3 – народженням недоношеної дитини.</p> <p>Відповідно до даних Центру з контролю та профілактики захворювань (2008) у загальній популяції загальна поширеність значних дефектів становила 3,0 випадки на 100 пацієнтів, включених до програми аналізу вроджених вад у м. Атланта (MACDP) у 2005 році.</p> <p>В рамках цієї програми здійснюється моніторинг поширеності всіх основних структурних або генетичних порушень на момент пологів серед живих новонароджених дітей, мертвонароджених та вагітностей, які вибірково перериваються після пренатальної діагностики порушень на &gt;20 тижні вагітності у п'яти центральних округах Атланти.</p> <p>В рамках програми MACDP визначено основні структурні або генетичні вроджені вади як стани, які 1) є наслідком вад розвитку, деформації або порушення в одній або декількох частинах тіла, хромосомної аберації або відомого клінічного синдрому; 2) виявлено при народженні; та 3) мають серйозний, негативний вплив на здоров'я, розвиток або функціональну здатність.</p> <p>EUROCAT – це Європейська мережа популяційних реєстрів епідеміологічного нагляду вроджених вад розвитку, яка почала функціонувати в 1979 р., що обстежує в Європі більше 1,7 млн народжень на рік. EUROCAT містить 43 реєстри у 23 країнах та охоплює 29% щорічної європейської народжуваності. За даними реєстрів EUROCAT поширеність всіх аномалій становила 2,56 (95% ДІ: 2,55-2,58) на 100 народжень (народження живої дитини, смерть плода/ мертвонародження після 20-го тижня вагітності та переривання вагітності через аномалії розвитку плода після пренатальної діагностики (TOPFA)) (EUROCAT 2014).</p> <p>У загальній популяції мимовільний викидень є найпоширенішим ускладненням на ранніх термінах вагітності, його частота зменшується зі збільшенням гестаційного віку. Від 8 до 20 відсотків клінічно встановлених вагітностей менше ніж на 20-му тижні закінчуються мимовільним викиднем, при цьому 80% цих випадків трапляються у перші 12 тижнів вагітності. Загальний ризик мимовільного викидня після 15-го тижня є низьким (близько 0,6%) щодо хромосомно та структурно нормальних плодів, але змінюється за наявності супутніх факторів ризику. Втрата нерозпізнаних або субклінічних вагітностей трапляється у 13-26% всіх вагітностей. Якщо врахувати передімплантаційні втрати, приблизно 50% запліднених яйцеклітин не призводять до народження живої дитини (Tulandi and Al-Fozan 2013).</p>
Фактори ризику та групи ризику	Жінки репродуктивного віку, вагітні та/або жінки, які вимагають лікування імаїнібом під час вагітності, якщо лікування не може бути припинено.
Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b></p> <p>Розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування;  Розділ Короткої характеристики «Доклінічні дані з безпеки лікарського засобу»;</p> <p>В розділі «Застосування в період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування надається</p>

	<p>рекомендація про те, що іматиніб не слід застосовувати під час вагітності, якщо немає чітких показань.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено</p>
--	---

**Таблиця 4. Відсутня інформація: Застосування у дітей: тривале застосування препарату**

Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування. Розділ «Передозування» Інструкції для медичного застосування. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Дослідження CSTI57112201</p> <p>Огляд плану постреєстраційної оцінки див. у розділі II.C цього резюме.</p>

**Таблиця 5. Відсутня інформація: Діти віком до 2 років**

Заходи з мінімізації ризиків	<p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування. Дані щодо цієї популяції відсутні. <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Не передбачено</p>
------------------------------	--

## II C: План післяреєстраційної оцінки

### II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

**Таблиця 13-6 :Дослідження, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення**

Скорочена назва дослідження	Мета дослідження:
CSTI57112201	Збір даних про ефективність та безпеку у дітей з вперше діагностованим/новодіагностованим ГЛЛ Ph+, які отримували хіміотерапію + іматиніб (після трансплантації) кровотворних стовбурових клітин (ТКСК).

### II.C.2. Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки

Не передбачено