

VI Резюме Плану управління ризиками

Резюме діяльності, передбаченої Планом управління ризиками для препарату Ербітукс® (цетуксимаб)

Це резюме Плану управління ризиками (ПУР) для препарату Ербітукс®. В ПУР наведена детальна інформація про важливі ризики для цетуксимабу, як можна отримати додаткову інформацію про Ербітукс® та яка інформація відсутня.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ербітукс® надає важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів, як слід застосовувати Ербітукс®.

Це резюме ПУР на препарат Ербітукс® слід розглядати у контексті усієї цієї інформації, включаючи оцінковий звіт експертизи та його резюме доступною мовою, які є частиною Європейського Звіту з оцінки для громадськості (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни таких проблем будуть враховані при перегляді ПУР на препарат Ербітукс®.

I. Лікарський засіб та для чого він застосовується

Лікарський засіб Ербітукс® зареєстрований для:

Лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактору росту (EGFR):

- як перша лінія терапії у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалими інфузіями з 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину;
- як монотерапія у випадку неефективності попередньої хіміотерапії на основі оксаліплатину та іринотекану, а також при непереносимості іринотекану.

Лікування пацієнтів з плоскоклітинним раком голови та ший:

- як перша лінія терапії у комбінації з променевою терапією для лікування локально поширених форм;
- у комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини для лікування захворювання з рецидивуючим та/або метастатичним перебігом;
- як монотерапія для лікування захворювання з рецидивуючим та/або метастатичним перебігом у разі неефективності попередньої хіміотерапії.

Препарат містить діючу речовину цетуксимаб і вводиться внутрішньовенно (Ербітукс®, 5 мг/мл, розчин для інфузій).

Додаткову інформацію про оцінку переваг застосування препарату Ербітукс® можна знайти у EPAR для препарату Ербітукс, зокрема у резюме, складеному доступною мовою і розміщеному на сайті ЕМА, на сторінці

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000558/human_med_000769.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

II. Ризики, пов'язані з лікарських засобом, та діяльність з мінімізації та подальшого дослідження ризиків

Важливі ризики для препарату Ербітукс® разом із заходами з мінімізації таких ризиків описані нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, визначені для лікарських засобів, можуть включати:

- Специфічну інформацію, таку як попередження, застереження та поради щодо правильного застосування, наведену в інструкції для медичного застосування і призначену для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці препарату;
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- Статус відпуску лікарського засобу – шлях, яким препарат постачається до пацієнта (наприклад за або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики.

Усі разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики для препарату Ербітукс® – це ризики, які потребують спеціальної діяльності з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику таким чином, щоб лікарський засіб можна було безпечно застосовувати. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких існує достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням препарату Ербітукс®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких на підставі наявних даних зв'язок із застосуванням цього препарату можливий, але цей зв'язок ще не був встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація посилається на інформацію щодо безпеки лікарського засобу, яка на цей час відсутня і потребує збору (наприклад при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Таблиця Резюме проблем безпеки

Резюме проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">• Інфузійні реакції• Суперінфекція шкірних уражень та подальші ускладнення
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none">• Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)• Гемолітичні розлади та розсіяне внутрішньосудинне згортання крові (DIC)• Тромботична тромбоцитопенічна пурпура• (Гостра) ниркова недостатність• Шлунково-кишкова (ШК) перфорація

II.B Резюме важливих ризиків

Таблиця Зведена таблиця важливих ідентифікованих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Інфузійні реакції (ІР)	
Джерело та беззаперечність доказів	Під час лікування часто можуть спостерігатися тяжкі ІР, включаючи анафілактичні реакції (частота від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), у деяких випадках вони призводять до летальних наслідків. Розвиток тяжких ІР потребує негайного та остаточного припинення терапії цетуксимабом; може бути необхідним невідкладне лікування ІР [Chung et al. (2008) ¹ , O'Neil (2010) ² , Mariotte et al. (2011) ³].
Фактори ризику та групи ризику	Ризик зростає у пацієнтів з історією алергії, серцево-легеневих захворювань, у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів з ослабленим загальним станом. Тяжкі подібні до алергії реакції можуть спостерігатися вже через кілька хвилин після початку першої інфузії, наприклад через наявність попередньо вироблених ІgЕ антитіл, які перехресно взаємодіють з цетуксимабом. Ризик набагато зростає у пацієнтів з відомою алергією на червоне м'ясо чи укуси кліщів або з позитивними результатами визначення ІgЕ антитіл до цетуксимабу.
Заходи з мінімізації ризиків	Описані у наступних розділах інструкції для медичного застосування лікарського засобу: Спосіб застосування та дози <ul style="list-style-type: none"> • Нагляд лікаря, що має досвід застосування протиракових лікарських засобів. • Ретельний моніторинг під час введення інфузії та протягом щонайменше 1 години після її закінчення. • Доступність реанімаційного обладнання. • Премедикація антигістамінним препаратом та кортикостероїдом щонайменше за 1 годину перед першим введенням цетуксимабу, також це рекомендується робити перед введенням усіх подальших інфузій. Спосіб введення <ul style="list-style-type: none"> • Надаються інструкції щодо швидкості інфузії. Протипоказання <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнти з відомими тяжкими (3 або 4 ступеню) реакціями гіперчутливості на цетуксимаб. Особливості застосування <u>Інфузійні реакції, включаючи анафілактичні реакції</u> <ul style="list-style-type: none"> • Часто можуть спостерігатися тяжкі інфузійні реакції, включаючи анафілактичні реакції, у деяких випадках – з летальними наслідками. • Поява тяжких інфузійних реакцій потребує негайного та остаточного припинення терапії цетуксимабом; може бути необхідним невідкладне лікування. • Симптоми можуть спостерігатися під час першої інфузії та через кілька годин після неї або при введенні подальших інфузій. Рекомендується попередити пацієнтів про можливість такого відстроченого початку інфузійної реакції та проінструктувати їх звертатись до лікаря, якщо з'являються симптоми або ознаки інфузійної реакції. Анафілактичні реакції можуть спостерігатися вже протягом кількох хвилин після початку першої інфузії,

	<p>наприклад через наявність попередньо вироблених IgE антитіл, які перехресно взаємодіють з цетуксимабом. Ризик розвитку анафілактичних реакцій суттєво зростає у пацієнтів з алергією на червоне м'ясо та укуси кліщів в анамнезі або з позитивними результатами визначення IgE антитіл до цетуксимабу (α-1-3-галактоза).</p> <p>Опис заходів у разі розвитку інфузійної реакції</p> <ul style="list-style-type: none"> • Особливу увагу рекомендується приділяти пацієнтам з ослабленим загальним станом та попередніми серцево-легеневими захворюваннями. <p>Побічні реакції</p> <p><u>Загальні розлади та реакції у місці введення</u> Дуже поширені: легкі або помірні інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Поширені: тяжкі інфузійні реакції, у деяких випадках з летальними наслідками (див. розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу).</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інструкція для медичного застосування лікарського засобу • Рецептний лікарський засіб <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються</p>
--	--

Важливий ідентифікований ризик: Суперінфекція шкірних уражень та подальші ускладнення	
Джерело та беззаперечність доказів	Зростає ризик вторинних інфекцій, переважно бактеріального походження, які є наслідком шкірних реакцій (частота невідома). Суперінфекція шкірних уражень може мати серйозні наслідки, включаючи розвиток станів, що загрожують життю.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з ослабленим імунітетом та ослабленим загальним станом, пацієнти з цукровим діабетом, захворюваннями печінки та нирок, судинною недостатністю.
Заходи з мінімізації ризиків	Описана у наступних розділах інструкції для медичного застосування лікарського засобу: Особливості застосування <u>Шкірні реакції</u> Ризик розвитку вторинних інфекцій (переважно бактеріального походження) зростає внаслідок шкірних реакцій на цетуксимаб; існують повідомлення про випадки стафілококового токсичного епідермального некролізу, некротизуючого фасциїту та сепсису, які інколи призводили до летальних наслідків (див. розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу). Побічні реакції <u>Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини</u> Частота невідома: суперінфекція шкірних уражень. <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Інструкція для медичного застосування лікарського засобу • Рецептний лікарський засіб <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються</p>

¹ Chung C.H., Mirakhor B., Chan E., Le Q.-T., Berlin J., Morse M., Murphy B.A., Satinover S.M., Hosen J., Mauro D., Slebos R.J., Zhou Q., Gold D., Hatley T., Hicklin D.J. and Platts-Mills T.A.E. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *New Engl J Med* 2008;358(11):1109-17

² O'Neil B.H. Overview of hypersensitivity to cancer therapies. *Community Oncology* 2010;7(1):11-16.

³ Mariotte D., Dupont B., Gervais R., Galais M.-P., Laroche D., Tranchant A., Comby E., Bouhier-Leporrier K., Reimund J.-M. and Le Mauff B. Anti-cetuximab IgE ELISA for identification of patients at a high risk of cetuximab-induced anaphylaxis. *mAbs* 2011;3:4.

Таблиця Зведена таблиця важливих потенційних ризиків

Важливий потенційний ризик: Синдром задньої оборотної енцефалопатії (PRES)	
Фактори ризику та групи ризику	Гіпертензія та експозиція до дії токсичних агентів (включаючи хімотерапевтичні лікарські засоби)
Джерело та беззаперечність доказів	Синдром задньої оборотної енцефалопатії – це рідкісний «енцефалопатичний» стан, при якому діагноз залежить від результатів клінічних та радіологічних досліджень. На томограмі мозку видно ділянки набряку. Незважаючи на назву «лейкоенцефалопатія», ураження можуть спостерігатися як на білих, так і на сірих ділянках мозку. Також визнається, що може бути ураженим передній мозок, а також передня та задня кора головного мозку, стовбур головного мозку, мозочок або навіть спинний мозок. PRES зазвичай включає такі симптоми, як головний біль, сплутаність свідомості, судомни та втрату зору. При застосуванні цетуксимабу повідомлялося про дуже малу кількість випадків PRES, а причинний зв'язок з цетуксимабом не був встановлений.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: На цьому етапі діяльності з мінімізації ризиків не потребується. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються

Важливий потенційний ризик: Гемолітичні розлади та розсіяне внутрішньосудинне згортання крові (DIC)	
Джерело та беззаперечність доказів	Розлади через руйнування еритроцитів з вивільненням гемоглобіну у кров (гемолітичні розлади) та DIC, які є серйозним медичним станом, розвиваються, коли порушений нормальний баланс між кровотечею та згортанням крові. Гемолітичні розлади можуть спричинити масштабну кровотечу. Розсіяне внутрішньосудинне згортання крові може спричинити масштабну кровотечу та утворення тромбів з пошкодженням органів, та спричиняє зменшення кількості еритроцитів (анемія) і може призводити до летальних наслідків. Повідомлялося про випадки гемолітичних розладів та DIC при застосуванні цетуксимабу. Причинний зв'язок з цетуксимабом не був встановлений.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: На цьому етапі діяльності з мінімізації ризиків не потребується. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються

Важливий потенційний ризик: Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП)	
Джерело та беззаперечність доказів	Тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП) – це рідкісний тяжкий стан, що загрожує життю та вражає кілька систем. ТТП – це рідкісна форма тромботичної мікроангіопатії. Вона характеризується мікроангіопатичним гемолізом (руйнування

	клітин еритроцитів з вивільненням гемоглобіну у кров) у дуже малих кровеносних судинах, тромбоцитопенією (низькою кількістю тромбоцитів), неврологічними розладами (наприклад сплутаність свідомості, головний біль, дизартрія (розлади мови), проблеми із зором, енцефалопатія та кома), лихоманкою та розладами функції нирок. У разі діагнозу ТТП слід розпочати невідкладне лікування, оскільки за відсутності лікування існує дуже високий ризик смерті. Ризик смерті значною мірою можна зменшити при негайному проведенні плазмаферезу.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: На цьому етапі діяльності з мінімізації ризиків не потребується. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються

Важливий потенційний ризик: (Гостра) ниркова недостатність

Джерело та беззаперечність доказів	Цетуксимаб може спричинити рідкі випорожнення (стул) та втрату рідини, які потенційно можуть збільшувати ризик ниркової недостатності. (Гостра) ниркова недостатність – це тяжкий стан, що загрожує життю, при якому нирки не можуть достатньою мірою фільтрувати продукти життєдіяльності з крові. Недостатність ниркової функції може призводити до проблем зі збільшенням рідини в організмі (що призводить до набряку), до зростання рівнів калію, зменшення рівнів кальцію та збільшення рівнів фосфату, а на пізніх стадіях – до низької кількості еритроцитів (анемія).
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: На цьому етапі діяльності з мінімізації ризиків не потребується. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються

Важливий потенційний ризик: Шлунково-кишкова (ШК) перфорація

Джерело та беззаперечність доказів	Стінка шлунку, тонкого кишечника або товстої кишки можуть втрачати цілісність (шлунково-кишкова перфорація). Це може відбуватися у пацієнтів з колоректальним раком (КРР) або через метастази пухлини у шлунок, тонкий або товстий кишечник, а також внаслідок запальних захворювань. Цетуксимаб може спричинити запалення внутрішньої оболонки цих органів. Це потенційно збільшує ризик шлунково-кишкової перфорації.
Фактори ризику та групи ризику	Невідомі
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику: На цьому етапі діяльності з мінімізації ризиків не потребується. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Не пропонуються

П.С План післяреєстраційного розвитку

П.С.1 Дослідження, які є умовою видачі реєстраційного посвідчення

Для препарату Ербіткус[®] немає досліджень, які б були умовою видачі реєстраційного посвідчення.

П.С.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Для препарату Ербіткус[®] проведення досліджень не потребується.