

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ГЛОФТРИНІД

(1 флакон містить 1 мг бортезомібу (у формі манітол борного естеру));

(1 флакон містить 3,5 мг бортезомібу (у формі манітол борного естеру))

6.2 Складаві для загальнодоступного резюме

6.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Множинна мієлома

Множинна мієлома (також відома як плазмоклітинна мієлома) – це рак окремого типу білих кров'яних клітин, які називаються плазматичними клітинами. Ризик множинної мієломи вищий у літніх людей, чоловіків та темношкірих людей. Ризик у 2-3 рази вищий у тих людей, чий батьки, брати, сестри або діти хворіють на мієлому. Цей ризик може бути втричі вищим у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів.

За оцінками, щорічно в всьому світі реєструється близько 86000 випадків множинної мієломи, що становить близько 0,8% всіх нових випадків раку. Повідомляється, що близько 63000 пацієнтів помирають від цієї хвороби щороку, що становить 0,9% всіх випадків смерті від раку.

Мантійноклітинна лімфома

Мантійноклітинна лімфома належить до групи так званих неходжкінських лімфом, які вражають тип білих кров'яних клітин, що називаються В-лімфоцитами, або В-клітинами. Це рідкісне захворювання, яке уражає менше ніж 1 людина на 100000 у всьому світі. Мантійноклітинна лімфома частіше зустрічається в літніх людей, при цьому середній вік на момент встановлення діагнозу – середина від 60 до 70 років. Захворювання частіше зустрічається в чоловіків, ніж у жінок, і при цьому люди зі світлим кольором шкіри мають більш високий ризик, ніж темношкірі.

6.2.2 Резюме користі лікування

Множинна мієлома

В одне дослідження було включено загалом 193 пацієнтів: 178 раніше одержували лікування з призначенням трьох або більше інших терапевтичних стратегій при мієломі. Із 193 пацієнтів у 35% реєструвалася відповідь на Бортезоміб. Десять відсотків усіх пацієнтів мали повну або майже повну відповідь, а в 18% та 7% пацієнтів ця відповідь була частковою та мінімальною відповідно (Richardson PG et al, 2003).

Стандартним лікуванням пацієнтів, які не підлягають трансплантації стовбурових клітин, є Мелфалан та Преднізон (МР) упродовж багатьох років. До цього дослідження було включено 60 пацієнтів із вперше встановленим діагнозом, і 53 пацієнти завершили

щонайменше перший цикл лікування МР + Бортезомібом. Із цих 53 пацієнтів у 89% реєструвалася відповідь (Mateos MV et al, 2006).

Загалом було включено 32 пацієнтів із вперше встановленим діагнозом множинної мієломи, які розпочали терапію Бортезомібом. Після двох циклів лікування відповідь реєструвалася в 40% пацієнтів, у тому числі в 3% – повна та в 9% – майже повна. При досягненні менш ніж часткової відповіді пацієнти також розпочинали прийом (додатково) 40 мг дексаметазону. Це було необхідно 22 пацієнтам; 13 пацієнтів розпочали прийом додаткового дексаметазону під час циклу 3 лікування та 9 пацієнтів під час циклу 5 лікування. З цих 22 пацієнтів у 68% реєструвалася відповідь (Jagannath S et al, 2005).

Мантійноклітинна лімфома

В одному дослідженні вивчали, чи може заміна Бортезомібу на Вінкристин у схемі терапії R-CHOP (Рітуксімаб, Циклофосфамід, Доксорубіцин, Вінкристин і Преднізон) покращити результати в пацієнтів з вперше діагностованою мантійноклітинною лімфомою. Після середнього періоду спостереження упродовж 40 місяців середня виживаність без прогресування становила 14,4 місяця в групі R-CHOP проти 24,7 місяців у групі VR-CAP (схема R-CHOP, але із заміною Вінкристину на Бортезоміб) з відносним поліпшенням на 59% (Robak T et al, 2005).

6.2.3 Невідомі дані, що стосуються користі лікування

Бортезоміб не досліджували в пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю (клас III або IV за класифікацією NYHA), у пацієнтів, які більше не можуть повноцінно обслуговувати себе або повністю втратили працездатність (зі статусом ECOG вище 2), а також у пацієнтів з іншими первинними формами раку після лікування Бортезомібом-Талідомідом-Дексаметазоном.

6.2.4 Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Відома інформація	Застереження
Серцева недостатність	Повідомлялося про серцеву недостатність в пацієнтів, які одержували Бортезоміб. Затримка рідини є фактором ризику серцевої недостатності.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами з факторами ризику або наявними захворюваннями серця.
Печінкова токсичність	Бортезоміб може спричинити набряк печінки, кровотечу з печінки або порушення функції печінки. Повідомлялося про рідкісні випадки печінкової недостатності в пацієнтів, які одержували Бортезоміб одночасно з іншими лікарськими засобами та мали серйозні основні захворювання.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Пацієнтам з помірним або тяжким ураженням печінки рекомендується нижча початкова доза, і за цими пацієнтами необхідно ретельно спостерігати.
Важка алергічна реакція	При застосуванні Бортезомібу повідомлялося про важкі випадки алергічних реакцій.	Бортезоміб не треба застосовувати пацієнтам з алергією на Бортезоміб, бор або будь-які інші інгредієнти цього лікарського засобу. Пацієнти повинні негайно звернутися до свого лікаря, якщо в них з'являться будь-які з наступних ознак та симптомів, які можуть вказувати на алергічну реакцію.

Ризик	Відома інформація	Застереження
Стан, викликаний розпадом ракових клітин	Бортезоміб може призвести до дуже швидкого руйнування ракових клітин, що може порушити кровотік (синдром лізису пухлини). Симптоми можуть включати м'язовий біль, м'язові спазми та слабкість, біль в кінцівках, задишку, сплутаність свідомості, порушення або втрату пам'яті, часткову або повну втрату зору.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Оскільки пацієнти з ризиком розвитку синдрому лізису пухлини – це пацієнти з високим пухлинним навантаженням до початку лікування, за цими пацієнтами необхідно ретельно спостерігати та вживати відповідних запобіжних заходів.
Ураження нервів, що може вплинути на чутливість, рух, функцію залоз або органів	Пацієнти, які одержують Бортезоміб, дуже часто можуть відчувати побічні ефекти через ураження нервів, як-то порушення чутливості, оніміння, поколювання або печіння шкіри, або біль в руках і ногах. У пацієнтів, які одержували Бортезоміб з приводу множинної мієломи, нечасто повідомлялося про такі побічні ефекти: параліч, судоми (напади), падіння, рухові розлади, порушення або зниження чутливості (відчуття, слуху, смаку, нюху), порушення уваги, тремтіння та посмикування.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Пацієнтів необхідно ретельно контролювати на наявність симптомів ураження нервів. Пацієнтам, в яких виникло нова або погіршилося існуюче ураження нервів, може знадобитися зміна дози або способу введення засобу (пацієнти можуть одержувати засіб під шкіру, а не внутрішньовенно).
Ураження нервів, які керують мимовільними функціями організму, як-то кров'яний тиск, частота серцевих скорочень, спорожнення кишечника й сечового міхура та травлення.	Бортезоміб може призвести до раптового падіння кров'яного тиску при стоянні та до порушення функції кишечника (наприклад, запору або діареї).	Бортезоміб необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з синкопе (непритомністю) в анамнезі при прийомі лікарських засобів, які, як відомо, пов'язані з артеріальною гіпотензією (низький кров'яний тиск), або пацієнтам із

Ризик	Відома інформація	Застереження
		<p>зневодненням через рецидивну діарею або блювання.</p> <p>Пацієнтів необхідно проінструктувати про необхідність звернутися до лікаря, якщо вони відчувають симптоми запаморочення, легкого запаморочення або непритомності.</p>
<p>Група легеневих розладів, при яких тканини легень запалюються (гостре дифузне інфільтративне захворювання легень)</p>	<p>У пацієнтів, які одержували Бортезоміб, рідко повідомлялося про випадки гострого дифузного інфільтративного захворювання легень (наприклад, пневмоніту, інтерстиціальної пневмонії, інфільтрації легень та гострого респіраторного дистрес-синдрому). Деякі з цих випадків були смертельними.</p>	<p>Бортезоміб не треба застосовувати пацієнтам з гострим дифузним інфільтративним захворюванням легень.</p> <p>Перед прийомом Бортезомібу пацієнтам необхідно виконати рентгендослідження грудної клітки.</p> <p>У випадку розвитку в пацієнтів симптомів гострого дифузного інфільтративного захворювання легень (як-то утруднене дихання, задишка, задишка без фізичного навантаження, дихання стає поверхневим, утрудненим або зупиняється, хрипи) лікарі повинні негайно провести обстеження та лікування пацієнтів.</p>
<p>Розлад, що уражає мішок, який оточує серце</p>	<p>Бортезоміб може призвести до набряку мішка, який оточує серце, або до накопичення рідини навколо серця, що викликає такі симптоми, як дискомфорт у грудях.</p>	<p>Бортезоміб не треба застосовувати пацієнтам із захворюваннями перикарда.</p> <p>Пацієнти повинні повідомити свого лікаря про наявні або попередні проблеми з серцем.</p>

Ризик	Відома інформація	Застереження
Підвищення кров'яного тиску в кровоносних судинах легень	Бортезоміб може призвести до підвищення кров'яного тиску в кровоносних судинах легень.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо вони мають проблеми з серцем або кров'яним тиском.
Інфекція під назвою оперізувальний лишай, що виникає внаслідок реактивації вірусу varicella-zoster, того самого вірусу, який викликає вітряну віспу.	Інфікування вірусом varicella-zoster викликає вітрянку. Після того, як хвороба минає, вірус залишається в сплячому стані й може реактивуватися пізніше в житті людини й викликати оперізувальний лишай. Часто повідомлялося про оперізуючий лишай у пацієнтів, які одержували Бортезоміб.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Пацієнтам, які одержують Бортезоміб, рекомендується профілактика противірусними засобами.
Неврологічний синдром, який називається синдромом задньої оборотної енцефалопатії (PRES)	Бортезоміб може призвести до неврологічного синдрому, який називається синдромом задньої оборотної енцефалопатії (PRES), важкого оборотного патологічного стану головного мозку, який викликає судоми (напади), високий кров'яний тиск, головний біль, втому, сплутаність свідомості, сліпоту або інші проблеми зі зором.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта. Пацієнтам, в яких розвивається PRES, необхідно припинити прийом Бортезомібу.
Ураження зорового нерву (зорова нейропатія) та різний ступінь порушення зору (аж до сліпоти)	Бортезоміб може спричинити порушення зору, втрату зору або розлади зору.	Так, шляхом моніторингу ранніх симптомів та ретельного вивчення історії хвороби пацієнта.
Низький рівень тромбоцитів у крові та асоційовані кровотечі	Бортезоміб може спричинити зменшення кількості тромбоцитів крові (клітин, що беруть участь в згортанні крові). Це може призвести до того, що пацієнт буде більш схильний до утворення синців або кровотеч без явної травми.	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо в них є проблеми, пов'язані з кровотечею, та/або низька кількість тромбоцитів у крові.

Ризик	Відома інформація	Застереження
		Пацієнти повинні регулярно здавати аналіз крові до й під час лікування Бортезомібом.
Низька кількість лейкоцитів та пов'язана з цим інфекція	Бортезоміб може спричинити зменшення кількості лейкоцитів. Це може призвести до того, що пацієнт буде більш схильний до інфекцій.	Пацієнти повинні повідомити свого лікаря, якщо в них низька кількість лейкоцитів. Пацієнти повинні регулярно здавати аналіз крові до й під час лікування Бортезомібом.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Відома інформація (разом з причиною, через яку указаний стан вважається потенційним ризиком)
Рідкісна інфекція головного мозку, викликана вірусом Джона Каннінгема JCV) (прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія, PML)	<p>Про дуже рідкісні випадки з невідомим причинним зв'язком вірусної інфекції Джона Каннінгема (JC), що призводить до PML та смерті, повідомлялося в пацієнтів, які одержували Бортезоміб. Пацієнти з діагнозом PML одержували раніше або одночасно імуносупресивну терапію. Більшість випадків PML були діагностовані упродовж 12 місяців після першої дози Бортезомібу.</p> <p>Пацієнтів необхідно регулярно спостерігати на предмет будь-яких нових або погіршення симптомів або ознак, які можуть свідчити про PML. У випадку підозри на діагноз PML, пацієнтів необхідно направити на консультацію до фахівця з PML та розпочати відповідні діагностичні заходи щодо PML. Якщо діагностовано PML, застосування Бортезомібу необхідно припинити.</p>
Порушення серцевого ритму	Бортезоміб може призвести до порушення ритму та дисфункції шлуночків серця.
Розлад імунної системи, що викликає множинні запалення нервів (синдром Гієна-Барре)	Повідомлялося про випадки синдрому Гієна-Барре в пацієнтів, які одержували Бортезоміб.
Інші розлади, що уражають головний мозок і нерви	Бортезоміб може призвести до судом, падіння, рухових розладів, порушення або зниження чутливості (відчуття, слух, смак, нюх), порушення уваги, тремтіння, посмикування, зміни рівня свідомості, сплутаності свідомості, погіршення пам'яті або втрати пам'яті.
Помилки в прийомі засобу/відпуску	<p>ГЛОФТРИНІД 1 мг необхідно вводити під наглядом медичного працівника, який має досвід проведення хіміотерапії раку.</p> <p>ГЛОФТРИНІД 1 мг необхідно розчинити перед введенням. Це має робити медичний працівник. Одержаний розчин потім вводять лише в вену. Ін'єкція в вену має бути швидка й тривати від 3 до 5 секунд.</p> <p>ГЛОФТРИНІД не треба вводити іншими шляхами. Інtrateкальне введення (в простір, що оточує спинний мозок) призвело до смерті.</p>

Відсутня інформація

Ризик	Відома інформація
Безпека в пацієнтів з тяжкими проблемами з серцем (серцева недостатність або порушення класу III або IV за NYHA)	Бортезоміб не треба застосовувати пацієнтам з серйозними проблемами з серцем.
Безпека в пацієнтів зі статусом ECOG вище 2	Пацієнти зі статусом ECOG (Східна кооперативна онкологічна група) вище 2 – це пацієнти, які здатні до лише обмеженого самообслуговування або є особами з повною інвалідністю. Для підтвердження наявності ризику необхідна додаткова інформація про безпеку в цій групі пацієнтів.
Пацієнти з іншими первинними видами раку після лікування Бортезомібом, Талідомідом, Дексаметазоном	Хоча хіміотерапія спрямована на знищення пухлинних клітин, вона також може пошкодити нормальні клітини, викликаючи інші первинні ракові захворювання, які не пов'язані з початковою пухлиною. Уникнення або обмеження лікування може запобігти виникненню нових видів раку. Лікар повинен контролювати лікування, щоб керувати ризиками.

6.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків щодо проблем безпеки

Для всіх лікарських засобів існує Інформація про лікарський засіб (Інструкція з медичного застосування), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим спеціалістам у галузі охорони здоров'я детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цьому документі відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.

6.2.6 План запланованих післяреєстраційних досліджень

Перелік досліджень в плані післяреєстраційних досліджень

Дослідження/діяльність (разом з номером дослідження)	Завдання	Розглянуті проблема безпеки/питання ефективності	Статус	Запланована дата подання (проміжних та) кінцевих результатів
Немає				

6.2.7 Зведене резюме змін до Плану управління ризиками

Не застосовується, оскільки це перший ПУР для продукту.