

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ІРИНОВІСТА, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/мл
(Irinotecan)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Лікування пацієнтів з поширеним колоректальним раком.

Колоректальний рак – це злоякісна пухлина, що походить із слизової оболонки товстої або прямої кишки, є третім найбільш поширеним типом пухлин в чоловіків і другим у жінок, що становить 10 % серед усіх типів пухлин в світі. Захворюваність вище у чоловіків.

В Україні в 2015 році виявлено 8885 первинних пацієнтів з раком товстої кишки та 7496 пацієнтів з раком прямої кишки. Захворюваність на рак товстої кишки в Україні становила 24,5 випадків на 100 тис. населення, смертність – 13,4 випадків на 100 тис. населення. Захворюваність на рак прямої кишки в Україні становила 20,7 випадків на 100 тис. населення, смертність – 11,7 випадків на 100 тис. населення. Фактори ризику: ожиріння, куріння, знижена фізична активність, генетично обумовлені фактори, запальні захворювання кишечнику.

Лікування: радикальна хірургічна операція, променева терапія, передопераційна та післяопераційна хіміотерапія.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У дослідженні комбінованої терапії першої лінії раку товстої або прямої кишки з метастазами в 198 пацієнтів доведено ефективність іринотекану в складі комбінованої терапії з фолінієвою кислотою та 5-фторурацилом без погіршення якості життя. Клінічна користь застосування бевацизумабу в комбінації з іринотеканом, фолінієвою кислотою та 5-фторурацилом в якості лікування першої лінії раку товстої або прямої кишки з метастазами доведено в 402 пацієнтів, в яких відмічали збільшення загальної виживаності.

Було доведено ефективність комбінації іринотекану та цетуксимабу в 599 пацієнтів з раком товстої або прямої кишки з метастазами, а саме збільшення частоти об'єктивної відповіді та часу виживання без прогресування захворювання.

Результати дослідження підтвердили ефективність застосування комбінованої терапії капецитабіну з іринотеканом в якості терапії першої лінії пацієнтів з раку товстої або прямої кишки з метастазами в 820 пацієнтів, а саме збільшення виживання без прогресування до 7,8 місяців в порівнянні з монотерапією капецитабіном (5,8 місяців).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ ІРИНОВІСТА, концентрат для розчину для інфузій 20 мг/мл.:

- Застосування в пацієнтів з порушенням функцій нирок
- Застосування при вагітності та в період лактації
- Вплив на репродуктивну функцію

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
Відстрочена діарея	Були повідомлення про розвиток відстроченої діареї, що виникає більш ніж через 24 години після застосування іринотекану, та в будь-який момент до початку нового циклу лікування.	Пацієнти повинні не зволікаючи повідомити лікаря про розвиток діареї та після першого епізоду рідких випорожнень слід негайно розпочинати прийом великої кількості рідини, що містить електроліти. Після виписки з лікарні пацієнту слід отримати призначені препарати, щоб мати можливість почати лікування діареї одразу після її виникнення.
Рання діарея у комбінації з різноманітними іншими ознаками та симптомами, такими як підвищена пітливість, спастичні болі у животі та підвищене слиновиділення (Гострий холінергічний синдром тяжкого ступеня)	Були повідомлення про розвиток ранньої діареї з болем у животі, ринітом, кон'юнктивітом, ознобом, артеріальною гіпотензією, розширенням судин, підвищеною пітливістю, нездужанням, запамороченням, порушенням зору, посиленням сльозо- та слиновиділення, що виникали під час інфузії чи протягом 24 годин після інфузії іринотекану.	Пацієнти повинні не зволікаючи повідомити лікаря про розвиток діареї та інших симптомів. Лікар призначить відповідне лікування. Пацієнти повинні інформувати лікаря про наявність астми.
Утворення запальних вогнищ в легенях (Інтерстиціальна хвороба легень)	Нечасто повідомлялось про розвиток запальних вогнищ в легенях, які можуть призводити до смерті. Частіше розвивається в пацієнтів, які приймають променеву терапію та інші препарати, які є токсичними щодо легень.	У випадку виникнення задишки, яка є ранньою ознакою даної хвороби, пацієнту слід терміново повідомити лікаря.
Порушення кровопостачання серцевого м'язу (Ішемія міокарду)	Після застосування іринотекану спостерігалися випадки порушення кровопостачання серцевого м'язу, переважно у пацієнтів з наявними захворюваннями серця.	Пацієти повинні негайно повідомляти лікаря про пекучий біль за грудиною, надмірну слабкість, задишку в спокої.
Зменшення білих, червоних та інших клітин крові, що може призвести до розвитку інфекції, малокрів'я або кровотечі (Розлади з боку крові, включаючи нейтропенію, тромбоцитопенію,	Були повідомлення про зменшення клітин крові, що призводило до розвитку інфекційних захворювань, які в особливо важких випадках призвели до смерті. При порушенні функції печінки зростає ризик розвитку даних побічних реакцій.	Пацієнту слід негайно повідомити лікаря при підвищенні температури, слабкість, утворення синців, головокружіння, кровотечу. Лікар буде контролювати показники аналізу крові та регулювати дозу за необхідності.

анемію та фебрильну нейтропенію)		
Інфекції	В пацієнтів з інфекційними захворюваннями, в тому числі з сепсисом були випадки порушення функції нирок, зниження артеріального тиску, порушення кровообігу та роботи серця. Одночасне застосування живих атенуйованих вакцин може викликати ризик розвитку системних захворювань з можливим летальним наслідком (наприклад інфекційних захворювань).	Пацієнти повинні інформувати лікаря про підвищення температури. В таких пацієнтів буде проводитись ретельне спостереження за показниками крові та, за необхідності, буде проводитись корекція лікування. Протипоказано застосування живих атенуйованих вакцин.
Токсичність у пацієнтів із спадковими порушеннями, такими як синдром Жильбера або синдром Кріглера-Найяра (Токсичність в пацієнтів із зниженою активністю уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (UGT1A1))	Пацієнти із такими спадковими порушеннями, як синдром Жильбера або синдром Кріглера-Найяра, мають підвищений ризик виникнення побічних реакцій з боку крові.	Пацієнти повинні повідомити лікаря про наявність таких спадкових порушень, як синдром Жильбера або синдром Кріглера-Найяра. В таких пацієнтів буде проводитись ретельне спостереження за показниками крові та за необхідності зменшуватись дозування іринотекану.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Взаємодія з препаратами, які посилюють активність ферментів печінки (Взаємодія з індукторами CYP3A)	Деякі дослідження продемонстрували, що одночасне застосування іринотекану та протисудомних препаратів (наприклад карбамазепіну, фенobarбіталу або фенітоїну) знижувало ефективність іринотекану.
Взаємодія з препаратами, які послаблюють активність ферментів (Взаємодія з інгібіторами CYP3A)	Одночасне застосування з деякими препаратами (атазанавіру сульфатом, кетоконазолом) може призвести до передозування.
Взаємодія між іринотеканом та блокаторами нейром'язової взаємодії	Неможливо виключити взаємодію між іринотеканом та препаратами, які блокують нейром'язову взаємодію.
Взаємодія з антикоагулянтами для внутрішнього застосування	У пацієнтів з пухлинами існує підвищений ризик розвитку тромбів, тому вони часто приймають препарати для розрідження крові (антикоагулянти), які можуть взаємодіяти з протираковими хімотерапевтичними препаратами, в тому числі з іринотеканом.
Застосування в пацієнтів літнього віку	Спеціальних досліджень за участю пацієнтів літнього віку не проводили. В таких пацієнтів набагато частіше має місце

	зниження біологічних функцій, зокрема функції печінки.
Застосування в пацієнтів з обструкцією кишечника	Повідомлялося про нечасті випадки обструкції кишкового тракту та кишкової непрохідності. Тому протипоказно застосування препарату при хронічних запальних захворюваннях кишечника та/або обструкції кишечника.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування в пацієнтів з порушенням функцій нирок	Дослідження щодо застосування іринотекану пацієнтам з порушенням функцій нирок не проводили.
Застосування при вагітності та в період лактації	Даних щодо застосування іринотекану вагітним жінкам немає. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано, що іринотекан має ембріотоксичну та тератогенну дію. Невідомо, чи виділяється іринотекан у грудне молоко людини.
Вплив на репродуктивну функцію	У дослідженнях на тваринах були документально зареєстровані побічні реакції іринотекану на репродуктивну функцію потомства тварин.

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

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить 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.

Цей лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

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

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
1.0	11.03.2019	Змін у проблемах з безпеки не було.	Перший ПУР, змін не було. Затверджена версія ПУР під час процедури реєстрації.
2.0	08.02.2023	Змін у проблемах з безпеки не було.	Для проведення процедури перереєстрації, оновлено текст інструкції. Відповідним чином оновлено розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Адміністративні дані. Модуль CV. Післяреєстраційний досвід. Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. Додаток 3. Міжнародний реєстраційний статус лікарського засобу Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані.