

Розділ VI. Резюме плану управління ризиками

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Цирамза (рамуцирумаб)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Цирамза. У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу Цирамза, спосіб, у який ці ризики можна звести до мінімуму, та спосіб, у який буде отримано більше інформації про ризики та чинники невизначеності (відсутню інформацію) для лікарського засобу Цирамза.

Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) та Листок-вкладка для лікарського засобу Цирамза надають медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб Цирамза.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Цирамза треба читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінки та його стислим викладом доступною мовою. Усе це є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни в поточних будуть включені в оновлені версії ПУР для лікарського засобу Цирамза.

I. Лікарський засіб та його призначення

Лікарський засіб Цирамза показана для лікування раку шлунка на пізній стадії або аденокарциноми гастроєзофагеального переходу, метастатичного колоректального раку, місцево поширеного або метастатичного недрібноклітинного раку легень та гепатоцелюлярної карциноми (повний перелік показань наведено в КХЛЗ). Лікарський засіб містить діючу речовину рамуцирумаб і призначений для внутрішньовенного введення.

Більш докладна інформація щодо оцінки користі лікарського засобу Цирамза міститься в EPAR для лікарського засобу Цирамза, зокрема в стислому викладенні доступною мовою, опублікованому на вебсайті ЕМА, на вебсторінці зазначеного лікарського засобу.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002829/human_med_001825.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

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

Важливі ризики лікарського засобу Цирамза, а також заходи з мінімізації таких ризиків і запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу Цирамза, наведено нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть бути такими:

- конкретна інформація, зокрема попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо правильного застосування, в інструкції для медичного застосування та в КХЛЗ, що адресована пацієнтам і медичним працівникам;

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

- важливі поради щодо упаковки лікарського засобу;
- затверджена форма випуску — кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- категорія відпуску лікарського засобу — спосіб, у який лікарський засіб відпускається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

II.A. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики застосування лікарського засобу Цирамза — це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування лікарського засобу. Важливі ризики можуть розглядатися як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням лікарського засобу Цирамза підтверджується доказами, які мають достатню силу. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього препарату визнається можливим на підставі наявних даних, але такий зв'язок ще не встановлений і вимагає додаткової оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка наразі відсутня і має бути зібрана (наприклад щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Явища артеріальної тромбоемболії Перфорація шлунково-кишкового тракту Явища тяжкої кровотечі Печінкова недостатність/ураження печінки (включно з печінковою енцефалопатією у пацієнтів із ГЦК)
Важливі потенційні ризики	Тяжка інфекція, яка розвинулася на фоні нейтропенії Тяжкі клінічні наслідки явищ венозної тромбоемболії Репродуктивна токсичність і ембріофетотоксичність
Відсутня інформація	Не застосовується

Скорочення та аббревіатури: ГЦК — гепатоцелюлярна карцинома.

II.B. Резюме важливих ризиків

Інформація з безпеки в запропонованій інформації про лікарський засіб узгоджена з еталонною інформацією про лікарський засіб.

Важливий ідентифікований ризик: Явища артеріальної тромбоемболії (АТЕ або закупорка артерії тромбом)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Явища артеріальної тромбоемболії (АТЕ) були пов'язані із застосуванням деяких антиангіогенних засобів (препаратів, які пригнічують ріст нових кровоносних судин), зокрема рамуцирумабу, особливо як частини схем комбінованої терапії з хіміотерапією. У клінічних дослідженнях явища АТЕ у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб як монотерапію або в комбінації з хіміотерапією, виникали частіше, ніж у пацієнтів із контрольної групи, які не отримували рамуцирумаб. У клінічних дослідженнях фази 3 серед тяжких явищ АТЕ, зафіксованих у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, належали серцевий напад, зупинка серця (раптова зупинка серця), інсульт або зниження мозкового кровотоку. Явища АТЕ найчастіше виникали у пацієнтів із захворюваннями серця або супутніми факторами ризику.

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику розвитку явищ АТЕ у пацієнтів, які отримують рамуцирумаб, та у пацієнтів, які не отримують рамуцирумаб, є співставними. Пацієнти похилого віку, курці та пацієнти з онкологічними та/або серцево-судинними факторами ризику, включно з діабетом, абдомінальним ожирінням та високим рівнем холестерину, більш схильні до розвитку АТЕ. До факторів ризику утворення тромбів у кровоносних судинах в онкологічних пацієнтів належать куріння, порушення кровообігу в кровоносних судинах (наприклад, після хірургічного втручання або перебування в нерухомому стані), активація факторів згортання крові та лікування раку, таке як хіміотерапія, гормональна терапія, антиангіогенна терапія та препарати, які стимулюють продукування еритроцитів. У пацієнтів із цирозом печінки алкогольний цироз і похилий вік є незалежними факторами ризику розвитку закупорки серцевих артерій.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 КХЛЗ Розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції» ІМЗЛЗ</p> <p>Згідно з розділами 4.2 та 4.4 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з явищами АТЕ тяжкого ступеня терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Згідно з розділами «Спосіб застосування та дози» ІМЗЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з явищами АТЕ тяжкого ступеня терапію рамуцирумабом слід припинити.
Важливий ідентифікований ризик: Перфорація шлунково-кишкового тракту (отвір у стінці кишківника)	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Перфорація шлунково-кишкового тракту (ШКТ) була пов'язана із застосуванням деяких антиангіогенних засобів (препаратів, які пригнічують ріст нових кровоносних судин), включно з рамуцирумабом. Під час клінічних досліджень і в пацієнтів з усіма станами, які є підставою для призначення рамуцирумабу, перфорація ШКТ у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб як монотерапію або в комбінації з хіміотерапією, виникала частіше, ніж у пацієнтів із контрольної групи, які не отримували рамуцирумаб. Перфорація ШКТ зазвичай (але не завжди) виникає у пацієнтів із пухлинами в черевній порожнині або пухлинами, які вражають слизову оболонку черевної порожнини. Перфорація ШКТ була пов'язана з терапією рамуцирумабом під час клінічних досліджень і в загальній популяції пацієнтів, яким рамуцирумаб призначали лікарі.
Фактори ризику та групи ризику	До групи підвищеного ризику належать пацієнти з пухлинами в черевній порожнині або з пухлинами, які вражають слизову оболонку черевної порожнини, пацієнти із запаленням у черевній порожнині, пацієнти, які проходили протипухлинну терапію, яка здатна спричиняти перфорацію ШКТ, до застосування рамуцирумабу або одночасно з ним, а також пацієнти, які одночасно з рамуцирумабом отримують такі препарати, як аспірин, нестероїдні протизапальні препарати та стероїди. У пацієнтів із запальними захворюваннями кишківника, дивертикулітом, ішемією кишківника, пептичними виразками, непрохідністю та ятрогенними пошкодженнями кишківника, які розвинулися після ендоскопії, колоноскопії, лапароскопії чи хірургічного втручання на додаток до попередньої променевої терапії, ризик виникнення перфорації ШКТ вищий.

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.2, 4.4 та 4.8 КХЛЗ Розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»</p> <p>Згідно з розділами 4.2 та 4.4 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з перфораціями шлунково-кишкового тракту терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Згідно з розділами «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування» ІМЗЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пацієнтам з перфораціями шлунково-кишкового тракту терапію рамуцирумабом слід припинити.
<p>Важливий ідентифікований ризик: Явища тяжкої кровотечі (явища кровотечі)</p>	
<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p>Кровотеча пов'язана із застосуванням деяких антиангіогенних засобів (препаратів, які пригнічують ріст нових кровоносних судин), включно з рамуцирумабом. У клінічних дослідженнях явища кровотечі у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб у комбінації з хіміотерапією за всіма показаннями, виникали частіше, ніж у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію. Надходили повідомлення про тяжкі шлунково-кишкові кровотечі, кровотечі з набряклих вен стравоходу (варикозно розширених вен стравоходу), легеневі кровотечі та кровотечі в нервовій системі (наприклад в мозку), у тому числі повідомлення про летальні випадки серед пацієнтів із раком на пізній стадії, які отримували терапію рамуцирумабом. Явища кровотечі були пов'язані з терапією рамуцирумабом під час клінічних досліджень і в загальній популяції пацієнтів, яким рамуцирумаб призначали лікарі.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>До пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку кровотечі належать пацієнти зі схильністю до кровотеч, наприклад пацієнти, у яких виникли порушення згортання крові на фоні іншого захворювання, які мають кровотечу в анамнезі (включно з кровотечею з варикозно розширених вен), страждають від печінкової недостатності або будь-якого стану, який наражає пацієнта на високий ризик кровотечі (наприклад інвазія пухлини у великі кровоносні судини або слабкі кровоносні судини стравоходу). Крім того, пацієнти, які приймають препарати для розрідження крові або нестероїдні протизапальні препарати, мають більшу схильність до кровотеч. Тяжка шлунково-кишкова кровотеча зазвичай (але не завжди) виникає у пацієнтів із пухлинами в черевній порожнині або пухлинами, які вражають слизову оболонку черевної порожнини.</p> <p>Для пацієнтів із раком легень, у яких є легенева кровотеча в анамнезі або пухлини розташовані ближче до центральних відділів легень, рак легень належить до плоскоклітинного типу, відзначається кавітація пухлини (порожністі пухлини) або ураження, інвазія чи огортання пухлини великих кровоносних судин серця/легень, ризик розвитку легеневої кровотечі вищий. Пацієнти з метастазами в мозок можуть належати до групи вищого ризику кровотечі в мозок. Однак чіткого підтвердження зв'язку такого ризику із застосуванням антиангіогенних засобів (препаратів, які пригнічують ріст нових кровоносних судин), включно з рамуцирумабом, немає. У пацієнтів з цирозом печінки та варикозним розширенням вен стравоходу діаметр варикозних вен і ступінь зниження функції печінки пов'язані з більшим ризиком кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу.</p>

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.2, 4.3, 4.4 та 4.8 КХЛЗ Розділи «Спосіб застосування та дози», «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Побічні реакції».</p> <p>Згідно з розділами 4.2 та 4.4 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Пацієнтам з тяжкою кровотечею терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Згідно з розділом 4.3 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Для пацієнтів з НДКРЛ рамуцирумаб протипоказаний за наявності кавітації пухлини або інвазії пухлини в магістральні судини. <p>Згідно з розділом 4.4 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Пацієнтам зі станами, які підвищують ризик кровотечі, слід проводити аналізи крові й контролювати параметри коагуляції, як і пацієнтам, які отримують препарати для розрідження крові (антикоагулянти) або інші супутні лікарські засоби, які підвищують ризик кровотечі.• У пацієнтів з ГЦК, які мають ознаки портальної гіпертензії або мали попередні випадки кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, обстеження та лікування варикозного розширення вен стравоходу слід проводити відповідно до стандартів лікування перед початком лікування рамуцирумабом. <p>Згідно з розділом «Особливості застосування»:</p> <ul style="list-style-type: none">• Пацієнтам з кровотечею 3 або 4 ступеня терапію рамуцирумабом слід припинити• Пацієнтам зі станами, що сприяють виникненню кровотечі, слід проводити аналізи крові і контролювати параметри коагуляції, як і пацієнтам, які отримують антикоагулянти або інші супутні лікарські засоби, що підвищують ризик кровотечі. У пацієнтів з ГЦК, які мають ознаки портальної гіпертензії або мали попередні випадки стравохідної варикозної кровотечі, обстеження та лікування варикозу стравоходу слід проводити відповідно до стандартів лікування перед початком лікування рамуцирумабом.• У пацієнтів з ГЦК, які мають ознаки портальної гіпертензії або мали попередні випадки кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, обстеження та лікування варикозного розширення вен стравоходу слід проводити відповідно до стандартів лікування перед початком лікування рамуцирумабом. <p>Згідно з розділом «Протипоказання» ІМЗЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Для пацієнтів з НДКРЛ рамуцирумаб протипоказаний за наявності кавітації пухлини або залучення до пухлини магістральних судини.
------------------------------------	---

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

<p>Важливий ідентифікований ризик: Печінкова недостатність/ураження печінки (включно з печінковою енцефалопатією у пацієнтів із ГЦК)</p>	<p>Спеціалісти компанії «Ліллі» вважають печінкову недостатність/ушкодження печінки важливим потенційним ризиком застосування рамуцирумабу. На думку компанії «Ліллі», печінкова енцефалопатія у пацієнтів із раком печінки (гепатоцелюлярна карцинома, ГЦК) не є важливим ідентифікованим ризиком, оскільки даних, які б підтверджували причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням рамуцирумабу та печінковою недостатністю з вторинною печінковою енцефалопатією, недостатньо. Однак Комітет з оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (PRAC) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA), який здійснює оцінку та моніторинг безпеки лікарських засобів для медичного застосування, вважає печінкову недостатність/ушкодження печінки (включно з печінковою енцефалопатією у пацієнтів із ГЦК) важливим ідентифікованим ризиком.</p> <p>У всіх дослідженнях фази 3 (за винятком досліджень раку печінки) частота клінічних явищ із боку печінки в групі, яка отримувала рамуцирумаб, була низькою та співставною з контрольною групою. Більшість явищ із боку печінки, зафіксованих під час дослідження НДКРЛ, коли рамуцирумаб застосовували в комбінації з ерлотинібом, виникли через відхилення від норми біохімічних маркерів функції печінки (підвищення рівня печінкових ферментів), які мали лише легкий ступінь тяжкості й не демонстрували будь-яких ознак печінкової недостатності. Також не було зафіксовано явищ печінкової енцефалопатії. Збільшення частоти випадків підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб (у порівнянні з контрольною групою), в інших клінічних дослідженнях фази 3 за іншими показаннями не спостерігалось. Таким чином, враховуючи результати аналізу даних про безпеку завершених досліджень фази 3, які не стосувалися раку печінки, та відсутність у медичній літературі даних, які б свідчили про причинно-наслідковий зв'язок застосування лікарських засобів із тієї ж групи, що й рамуцирумаб, із розвитком печінкової недостатності, на думку компанії «Ліллі», доказів здатності рамуцирумабу спричиняти печінкову недостатність недостатньо.</p> <p>Очікується, що в пацієнтів з раком печінки та основним хронічним захворюванням печінки печінкова недостатність/ушкодження як частина природного перебігу їхнього захворювання виникає частіше, незалежно від типу протипухлинної терапії, які вони отримують. В об'єднаній популяції пацієнтів у 2 дослідженнях раку печінки REACH-2 і REACH повідомлення про явища ураження печінки, наприклад асцит (накопичення рідини в черевній порожнині) та печінкова енцефалопатія (накопичення токсинів у мозку), частіше надходили в групі, яка отримувала рамуцирумаб. У дослідженні REACH-2 частота всіх явищ і тяжких клінічних явищ із боку печінки (включно з летальними випадками) у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, була вищою. Випадки печінкової енцефалопатії (включно з печінковою комою) було зафіксовано лише у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб у дослідженні REACH-2.</p> <p>Через більшу кількість випадків печінкової енцефалопатії у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо, під час досліджень раку печінки, печінкову енцефалопатію вважають побічною реакцією (ПР ЛЗ) на застосування рамуцирумабу як єдиного засобу для лікування раку печінки, а не будь-яких інших показань. Однак, враховуючи результати аналізу даних щодо випадків печінкової енцефалопатії в об'єднаній популяції пацієнтів у</p>
---	---

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

	<p>дослідженнях ГЦК (REACH-2 і REACH), компанія «Ліллі» вважає, що доказів здатності рамуцирумабу спричинити печінкову недостатність і вторинну печінкову енцефалопатію недостатньо. Це можна пояснити тим, що зниження рівнів маркерів функції печінки, яке є очікуваним у разі печінкової недостатності з печінковою енцефалопатією, відзначалося не в усіх випадках.</p> <p>Під час клінічних досліджень фази 3, які не стосувалися ГЦК, було отримано повідомлення лише про 1 випадок печінкової енцефалопатії у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, і тому печінкова енцефалопатія не вважається ПР ЛЗ або ризиком для показань, не пов'язаних із ГЦК.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>До факторів ризику розвитку печінкової недостатності/ураження печінки у пацієнтів, які отримують рамуцирумаб, належить тяжке ураження печінки в анамнезі, рак печінки (включно з раком печінки з інвазією в лімфатичні вузли) та цироз печінки. Фактори ризику також включають: гострий вірусний гепатит А, В або С, застосування токсичних для печінки препаратів або вплив печінкових токсинів одночасно із застосуванням рамуцирумабу, аутоімунний або алкогольний гепатит, захворювання жовчовивідних шляхів, а також порушення кровообігу у вигляді низького артеріального тиску або застійної недостатності правого відділу серця, що може спричинити зниження кровообігу і брак кисню в печінці.</p> <p>Відомо, що ерлотиніб та інші препарати з тієї ж групи, відомі як інгібітори тирозинкінази рецептора епідермального фактора росту (ІТК РЕФР), пов'язані з печінковою токсичністю, найчастіше відхиленнями від норми біохімічних маркерів функції печінки, наприклад підвищенням рівня трансаміназ (печінкових ферментів). У пацієнтів із раком на пізній стадії часто вже було наявне порушення функції ще до початку застосування рамуцирумабу, наприклад наявність пухлини з інвазією в печінку, цироз, гепатит С, рак печінки як основне захворювання або захворювання печінки, не пов'язані з вживанням алкоголю.</p> <p>Печінкова енцефалопатія — це нейропсихіатричне ускладнення гострого (раптового) захворювання печінки й гострого погіршення хронічного (тривалого) захворювання печінки, яке вражає мозок. Пацієнти з цирозом печінки належать до групи ризику розвитку печінкової енцефалопатії. Дані дослідження ГЦК (REACH) свідчать про те, що більша тяжкість основного хронічного захворювання печінки (тяжкість за класифікацією Чайлда — П'ю або оцінкою на початку лікування) була пов'язана з вищим ризиком розвитку печінкової енцефалопатії. Печінкова енцефалопатія часто фіксується у пацієнтів з ГЦК під час діагностики раку печінки, і частота її розвитку прямо пропорційна тяжкості раку.</p> <p>До факторів ризику розвитку печінкової енцефалопатії у разі цирозу печінки належать інфекції, кишкова кровотеча, закреп, зміни рівня певних хімічних речовин у крові (натрію та калію), застосування певних препаратів (заспокійливих, сечогінних препаратів), низький рівень цукру в крові, низький рівень кисню в крові та порушення кровообігу печінки (такі як портальна гіпертензія). У пацієнтів з цирозом печінкова енцефалопатія в анамнезі є фактором ризику розвитку нових явищ печінкової енцефалопатії.</p>

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.2, 4.4, 4.8 і 5.2 КХЛЗ Розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості» ІМЗЛЗ</p> <p>Розділ 4.2 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Перед кожною інфузією паклітакселу пацієнтам слід провести загальний і біохімічний аналізи крові для оцінки функції печінки.• У разі виникнення печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Згідно з розділом 4.4 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none">• Рамуцирумаб слід призначати з обережністю пацієнтам з тяжким цирозом печінки (клас В або С за класифікацією Чайлда — П'ю), цирозом печінки з печінковою енцефалопатією, клінічно значущим асцитом, який розвинувся внаслідок цирозу печінки, або гепаторенальним синдромом. Рамуцирумаб таким пацієнтам слід застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь лікування переважає потенційний ризик прогресування печінкової недостатності.• Слід контролювати клінічні ознаки та симптоми печінкової енцефалопатії у пацієнтів.• У разі виникнення печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Розділ «Спосіб застосування та дози»:</p> <ul style="list-style-type: none">• Перед кожною інфузією паклітакселу пацієнтам слід провести загальний і біохімічний аналізи крові для оцінки функції печінки.• У разі виникнення печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому терапію рамуцирумабом слід припинити. <p>Згідно з розділом «Особливості застосування»:</p> <ul style="list-style-type: none">• Рамуцирумаб слід призначати з обережністю пацієнтам з тяжким цирозом печінки (клас В або С за класифікацією Чайлда—П'ю), цирозом печінки з печінковою енцефалопатією, клінічно значущим асцитом, що розвинувся внаслідок цирозу печінки, або гепаторенальним синдромом. Існують дуже обмежені дані щодо ефективності та безпеки застосування препарату таким пацієнтам. Рамуцирумаб таким пацієнтам слід застосовувати тільки тоді, коли потенційні переваги лікування переважають потенційний ризик прогресування печінкової недостатності.• Слід контролювати клінічні ознаки та симптоми печінкової енцефалопатії у пацієнтів.• У разі виникнення печінкової енцефалопатії або гепаторенального синдрому терапію рамуцирумабом слід припинити.
Важливий потенційний ризик: Тяжка інфекція, яка розвинулася на фоні зменшення кількості лейкоцитів (нейтропенії)	

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Нейтропенія (низька кількість лейкоцитів, які допомагають боротися з інфекцією) збільшує схильність пацієнта до розвитку тяжких інфекцій, яка є відомою та основною причиною хвороби та смерті пацієнтів із нейтропенією.</p> <p>У дослідженнях фази 3 частота фебрильної нейтропенії (лихоманка, яка супроводжується нейтропенією) у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб разом із хіміотерапією, була вищою, ніж у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію, хоча різниця між показниками частоти у 3 дослідженнях була дуже незначною. У 2 із 3 досліджень частота виникнення інфекцій, спричинених нейтропенією, у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, була подібною до показників пацієнтів, які не отримували цей лікарський засіб. У 3-му дослідженні (REVEL) у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, частота виникнення інфекцій була вищою через нейтропенію. У дослідженні із застосуванням рамуцирумабу в комбінації з ерлотинібом (дослідження RELAY) частки пацієнтів із нейтропенією у групі, яка отримувала рамуцирумаб, і в контрольній групі були схожими, частота інфекцій, які розвинулися на фоні нейтропенії, була низькою, а інфекції не були пов'язані з нейтропенією. З моменту реєстрації рамуцирумабу кількість повідомлень про тяжкі інфекції на фоні нейтропенії є низькою, і більшість таких випадків виникають у пацієнтів, які отримують рамуцирумаб у комбінації з хіміотерапією, яка пригнічує функцію кісткового мозку.</p> <p>Наразі недостатньо доказів, щоб остаточно стверджувати, що рамуцирумаб сам по собі здатен спричинити тяжку інфекцію через нейтропенію. Таким чином, тяжкі інфекції, які розвиваються на фоні нейтропенії, вважають важливим потенційним ризиком застосування рамуцирумабу.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Нейтропенія підвищує ризик небезпечних для життя ускладнень, зокрема інфекцій, і залишається поширеною проблемою, пов'язаною зі підвищеною тяжкістю захворювання та смертністю. Ідентифіковані фактори ризику нейтропенії можна є різними для кожного пацієнта (наприклад вони залежать від віку пацієнта, наявності інших захворювань та здатності виконувати повсякденні справи) або кожної схеми терапії (одним із основних факторів ризику є хіміотерапія, яка пригнічує функцію кісткового мозку).</p> <p>Тривалість нейтропенії та її тяжкість — це два фактори, які впливають на ризик розвитку подальших тяжких ускладнень у вигляді інфекції. На ризик нейтропенічних ускладнень або інфекцій у пацієнтів із раком впливають кілька інших факторів, наприклад похилий вік, наявність інших захворювань, вплив інших збудників інфекцій через госпіталізацію або протипухлинну терапію. Попередня цитотоксична хіміотерапія, наприклад хіміотерапія із застосуванням антрациклінів, може збільшити ризик розвитку тяжкої нейтропенії або фебрильної нейтропенії (лихоманки, пов'язаної з нейтропенією).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.2, 4.8 та 5.2 КХЛЗ Розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості» ІМЗЛЗ</p> <p>Згідно з розділом 4.2 КХЛЗ: Перед кожною інфузією паклітакселу пацієнтам слід провести загальний аналіз крові для визначення відповідності рівня лейкоцитів встановленим критеріям. У разі тяжкої гематологічної токсичності й мієлотоксичності рекомендується зменшити дозу паклітакселу.</p>

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

	<p>У разі зменшення кількості лейкоцитів помірного або тяжкого ступеня чи лихоманки, яка супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів, рекомендується зменшити дози компонентів схеми FOLFIRI.</p> <p>У разі зменшення кількості лейкоцитів чи лихоманки, яка супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів, рекомендується скоригувати дозу доцетакселу.</p> <p>Згідно з розділом «Спосіб застосування та дози» ІМЗЛЗ: Перед кожною інфузією паклітакселу пацієнтам слід провести загальний аналіз крові для визначення відповідності рівня лейкоцитів встановленим критеріям.</p> <p>У разі тяжкої гематологічної токсичності й мієлотоксичності рекомендується зменшити дозу паклітакселу.</p> <p>У разі зменшення кількості лейкоцитів помірного або тяжкого ступеня чи лихоманки, яка супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів, рекомендується зменшити дози компонентів схеми FOLFIRI.</p> <p>У разі зменшення кількості лейкоцитів чи лихоманки, яка супроводжується зменшенням кількості лейкоцитів, рекомендується скоригувати дозу доцетакселу.</p>
--	---

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

<p>Важливий потенційний ризик: Тяжкі клінічні наслідки явищ венозної тромбоемболії (утворення тромбів у венах)</p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Під час завершених рандомізованих досліджень рамуцирумабу фази 3 тяжкі явища венозної тромбоемболії (ВТЕ) у пацієнтів, які отримували рамуцирумаб, і пацієнтів, які не отримували цей лікарський засіб, виникали приблизно з однаковою частотою. Таким чином, дані клінічних досліджень не підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням рамуцирумабу як монотерапії або в комбінації з хіміотерапевтичними препаратами та розвитком явищ ВТЕ. Тому ВТЕ не вважається ПР ЛЗ для рамуцирумабу. З моменту реєстрації рамуцирумабу частота виникнення тяжких явищ ВТЕ була низькою. Проте явища ВТЕ можуть призвести до серйозних проблем зі здоров'ям, а іноді навіть до смерті.</p> <p>Явища ВТЕ пов'язані з самим раком, хоча ризик їхнього розвитку залежить від типу й стадії раку та здатності виявити тромб у венах за допомогою візуалізаційного дослідження. Явища ВТЕ пов'язували з деякими антиангіогенними засобами (препаратами, які пригнічують ріст нових кровоносних судин), хоча частота їхнього виникнення змінюється залежно від типу терапії, одночасного застосування інших хіміотерапевтичних препаратів і конкретного типу раку.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику розвитку явищ ВТЕ у пацієнтів, які отримують рамуцирумаб, такі ж, як і відомі фактори ризику розвитку цих явищ в усіх осіб. До цих факторів належать похилий вік, перенесене хірургічне втручання, госпіталізація, перебування в нерухомому стані, післяопераційний стан, наявність травми, вагітність, застосування пероральних контрацептивів і гормонів для терапії в період менопаузи, для лікування раку, ожиріння, а також спадкових та набутих захворювань згортання крові. Цитотоксичну хіміотерапію, яку призначають одночасно з рамуцирумабом, вважають додатковим фактором ризику. Пацієнти з цирозом належать до групи більш високого ризику розвитку ВТЕ порівняно із загальною популяцією. У пацієнтів з цирозом печінки й з первинним раком печінки ризик тромбозу ворітної вени (вена, якою кров рухається від із шлунка/кишківника до печінки) є вищим. Водночас цей ризик приблизно в 3,5 рази вищий, ніж у пацієнтів із цирозом печінки без раку.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Немає</p>

План управління ризиками для ЄС (версія 10.1)

<p>Важливий потенційний ризик: Репродуктивна токсичність і ембріофетотоксичність (небажаний вплив на вагітність та ризики для плода)</p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Під час досліджень на тваринах взаємодію рецепторів фактору росту ендотелію судин (ФРЕС) і ангиогенез (здатність організму утворювати нові кровоносні судини) вважали важливими для жіночої репродуктивної функції, нормального ембріофетального розвитку в утробі матері та постнатального розвитку. Тому, враховуючи здатність рамуцирумабу пригнічувати ангиогенез, лікування цим лікарським засобом може негативно вплинути на жіночу фертильність (овуляцію) і, швидше за все, на плаценту та розвиток плода у період вагітності. Таким чином, репродуктивну токсичність і ембріофетотоксичність вважають важливим потенційним ризиком застосування рамуцирумабу. Клінічні дані відсутні.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Жінки, які ще не досягли менопаузи, належать до групи ризику розвитку репродуктивної токсичності. Рамуцирумаб може негативно вплинути на перебіг вагітності та розвиток дитини після народження.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику: Розділи 4.6 та 5.3 КХЛЗ Розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю» ІМЗЛЗ.</p> <p>Згідно з розділом 4.6 КХЛЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування рамуцирумабом. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування рамуцирумабом і до 3-х місяців після введення останньої дози. Застосування рамуцирумабу вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не користуються засобами контрацепції, не рекомендується. Рамуцирумаб слід застосовувати тільки у випадках, коли потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Під час лікування рамуцирумабом та протягом щонайменше 3 місяців з моменту введення останньої дози годування груддю слід припинити. <p>Згідно з розділом «Застосування в період вагітності або годування груддю»:</p> <ul style="list-style-type: none"> Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування рамуцирумабом. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування рамуцирумабом і до 3-х місяців після введення останньої дози. Застосування рамуцирумабу вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не користуються засобами контрацепції, не рекомендується. Рамуцирумаб слід застосовувати тільки у випадках, коли потенційна користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Під час лікування рамуцирумабом та протягом щонайменше 3 місяців з моменту введення останньої дози годування груддю слід припинити.

II.C. Заплановані дослідження в післяреєстраційному періоді

II.C.1. Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовується.

II.C.2. Інші дослідження в плані післяреєстраційних досліджень

Не застосовується.