**Заявник**
**Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія**

# РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**ІМАТІНІБ-ВІСТА АС,**
**капсули по 100 мг або 400 мг**
**(Іматиніб)**

## VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

***Хронічна мієлоїдна лейкемія*** – злоякісне захворювання, при якому уражаються гранулоцити. Хронічна мієлоїдна лейкемія – одна з найпоширеніших форм лейкемій. На її долю припадає близько 5-20 % усіх лейкемій. Частота розвитку складає 1-2 випадка на 100 тис населення щорічно. Патологія діагностується в будь-якому віці, у тому числі і в дітей, пік захворюваності спостерігається на 5-6-му десятилітті життя; чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки. Основною причиною є генна мутація. Практично у всіх хворих при встановленні діагнозу визначається характерна цитогенетична аномалія, що призводить до утворення філадельфійської хромосоми. При ній дві ділянки на хромосомах міняються своїми місцями. Взаємозв'язок між мієлолейкозом та мутацією виявляється в 95 % випадків.

***Гостра лімфобластна лейкемія*** - рак білих кров'яних клітин, характеризується проліферацією і накопиченням ракових, незрілих білих кров'яних тілець, відомих як лімфобласти. В осіб з такою лейкемією лімфобласти надмірно виробляються в кістковому мозку і постійно розмножуються, в тому числі в периферійній крові та інших тканинах організму, пригнічуючи поділ нормальних клітин крові. При відсутності лікування захворювання завершується смертю. 2/3 всіх випадків реєструється в дітей віком від 2 до 10 років. Гостра лімфобластна лейкемія є найбільш частим видом раку у дітей і другою причиною смертності у дітей віком до 15 років. Другий пік захворюваності припадає на вік старше 45 років. Щороку у 1,5 з кожних 100 тис людей діагностується гостра лімфобластна лейкемія. Чоловіки хворіють частіше.

***Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання*** група захворювань, що характеризуються цитопенією в периферичній крові, дисплазією гемопоетичних попередників клітин, гіперклітковістю кісткового мозку і високим ризиком розвитку гострої мієлоїдної лейкемії. Мієлодиспластичний синдром зустрічається переважно в осіб похилого віку. Щорічно захворюваність в більшості країн світу складає 3-5 на 100 тис. населення, але зростає до 20 на 100 тис. у осіб старше 70 років. Розрізняють мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання, що виникають спонтанно, і вторинні, що розвиваються в результаті прийому алкілуючих препаратів і/або променевої терапії. До етіологічних чинників, які сприяють виникненню первинних мієлодиспластичних захворювань, відносять бензол, паління, вплив хімічних речовин, що застосовуються в сільському господарстві, а також органічних розчинників.

***Гіпереозинофільний синдром та/або хронічна еозинофільна лейкемія*** - розлади крові, при яких певний тип клітин крові, званий еозинофілами, продукується у великій кількості. Ця велика кількість еозинофілів може потрапляти в різні тканини, викликаючи запалення і пошкоджуючи органи, наприклад шкіру, легені, серце, кров та нервову систему. Це рідкісні захворювання, для яких кількість вперше діагностованих та загальних пацієнтів не може бути оцінена. Гіпереозинофільний синдром може зустрічатися у всіх вікових групах, але переважно вражає людей молодшого та середнього віку. Частіше страждають чоловіки.

***Гастроінтестинальні стромальні пухлини*** - група новоутворень неепітеліального походження, розташованих в підслизовому шарі порожніх органів шлунково-кишкового тракту. У 60-70 % випадків вражають шлунок, в 20-30 % - тонкий кишечник, в 5 % - пряму кишку, менш ніж в 5 % - стравохід. В окремих випадках виявляються в області сальника, брижі і заочеревинного простору, хоча механізм розвитку таких неоплазий за межами порожнистих органів поки не вивчений. Гастроінтестинальні стромальні пухлини становлять

менше 1 % від загальної кількості онкологічних уражень шлунково-кишкового тракту. Зазвичай розвиваються після 40 років, пік захворюваності припадає на вік 55-60 років.

***Випинаюча дерматофібросаркома*** - це рак тканини під шкірою. Найчастіше пухлина є доброякісною, але рідко має злоякісний потенціал і починає метастазувати. Масова частка дерматофібросаркома випинаючої становить 0,01 % серед усіх злоякісних пухлин і 1 % серед сарком м'яких тканин. Захворювання може розвинутися в будь-якому віці, але найчастіше діагностується в осіб у віці 20–50 років, але рідко трапляється у дітей та літніх людей. За даними літератури, від 6 до 20 % пацієнтів з дерматофібросаркомою випинаючою становлять діти. Хоча розвиток дерматофібросаркоми випинаючої характерний для усіх рас, захворюваність серед населення негроїдної раси в 2 рази вища, ніж інших популяцій.

## VI.2.2. Резюме результатів лікування

Діючою речовиною лікарського засобу ІМАТІНІБ-ВІСТА АС є *Imatinib* - є низькомолекулярним інгібітором протеїн-тирозинкінази, що значно пригнічує активність тирозинкінази (ТК) Bcr-Abl.

За підсумками клінічних досліджень було доведено, що діюча речовина лікарського засобу ІМАТІНІБ-ВІСТА АС мала виражену активність при лікуванні у дослідженнях: ***Хронічна мієлоїдна лейкемія*** – іматиніб замінив стандартне використання інтерферону альфа при початковому лікуванні ХМЛ. Ця зміна лікування була підтверджена великим клінічним випробуванням фази III, де іматиніб порівнювали з інтерфероном та хіміотерапевтичним засобом цитарабіном. Іматиніб був першим інгібітором протеїн-тирозинкінази, який почали застосовувати і досі є золотим стандартом терапії першої лінії у всьому світі. Лікування іматинібом суттєво збільшило загальну виживаність. Частка пацієнтів, які досягли повної цитогенетичної відповіді і великої молекулярної відповіді після одного року прийому, коливалася від 49 % до 77 % і з 18 % до 58 %. ***Гостра лімфобластна лейкемія*** - застосування іматинібу для лікування пацієнтів з позитивною гострою лімфобластною лейкемією в основному базується на даних кількох клінічних випробувань. У поєднанні з іншими лікарськими засобами іматиніб виявився ефективним для лікування пацієнтів з нещодавно діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією.

***Мієлодиспластичні / мієлопроліферативні захворювання*** - використання іматинібу для лікування пацієнтів з мієлодиспластичними/ мієлопроліферативними захворюваннями базується на результатах дослідження B2225, яке включало 185 пацієнтів. Лікування іматинібом у цих пацієнтів мало сприятливий результат. ***Гіпереозинофільний синдром та/або хронічна еозинофільна лейкемія*** - використання іматинібу для лікування пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом базується на результатах 1 дослідження, яке включало 185 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, що реагували на іматиніб. У 14 з цих пацієнтів діагностовано гіпереозинофільний синдром. Лікування іматинібом у цих пацієнтів мало сприятливий результат.

***Гастроінтестинальні стромальні пухлини (GIST)*** - використання іматинібу для лікування пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами базується на 2 порівняльних дослідженнях. Дослідження підтверджують надзвичайну протипухлинну активність іматинібу у пацієнтів з метастатичними захворюваннями GIST. ***Дерматофібросаркома випинаюча (DFSP)*** - застосування іматинібу для лікування пацієнтів з дерматофібросаркомою випинаючою, базується на результатах 1 дослідження, яке включало 185 пацієнтів з різними злоякісними пухлинами, що реагують на іматиніб. У 12 з цих пацієнтів діагностовано дерматофібросаркому випинаючу. Лікування іматинібом у цих пацієнтів мало сприятливий результат. Про найбільше дослідження з іматинібом у пацієнтів із дерматофібросаркомою випинаючою повідомлялося у 2005 р. Лікування іматинібом у цих пацієнтів мало сприятливий результат.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ІМАТІНІБ-ВІСТА АС, капсули по 100 мг або 400 мг**, а саме:

- *Тривале спостереження у педіатричних пацієнтів.*
- *Застосування у дітей віком до 2 років.*
- *Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю.*
- *Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю.*
- *Пацієнти літнього віку.*

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** |
|---|---|---|
| Мієлосупресія | Іматиніб може погіршити утворення всіх клітин крові, що відбувається в кістковому мозку. Порушення утворення білих кров'яних тілець, які є частиною імунної системи, може призвести до погіршення здатності пацієнта боротися з інфекціями, і пацієнт може легше заразитися інфекціями. У той час як нейтропенія (низький рівень білих кров'яних клітин, які борються з інфекцією), анемія (низький рівень еритроцитів), тромбоцитопенія (низький рівень тромбоцитів у крові) виникають з дуже частою частотою, панцитопенія (зменшення кількості червоної та білої крові клітини, а також тромбоцити) та фебрильна нейтропенія (розвиток лихоманки з іншими ознаками інфекції у пацієнта з аномально низькою кількістю білих кров'яних клітин) є частими, депресія кісткового мозку виникає нечасто. | Під час терапії іматинібом необхідно регулярно проводити загальний аналіз крові. Рекомендується зменшення дози або переривання лікування при важкій нейтропенії та тромбоцитопенії. |
| Набряки і затримка рідини | Повідомлення про випадки важкої затримки рідини були зареєстровані приблизно у 2,5% пацієнтів із вперше діагностованими ХМЛ, які приймали іматиніб. У ході клінічних випробувань спостерігалася підвищена частота | Рекомендується регулярно контролювати вагу пацієнтів. Слід ретельно дослідити несподіваний швидкий набір ваги та, за необхідності, провести відповідну підтримуючу допомогу та терапевтичні заходи. Реакції, |

| | | |
|---|---|---|
| | затримки рідини у пацієнтів похилого віку та пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі. Тому слід бути особливо обережним у цих групах пацієнтів. | спричинені затримкою рідини, зазвичай можливо лікувати за допомогою діуретиків, інших підтримуючих заходів або шляхом зменшення дози лікарського засобу. |
| Шлунково-кишкові кровотечі та крововилив у головний мозок | У ході дослідження за участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними шлунково-кишковими стромальними пухлинами у 7 (5 %) пацієнтів розвинулась шлунково-кишкова кровотеча ступенів 3/4 згідно з загальними токсикологічними критеріями (CTC), внутрішньопухлинні крововиливи (3 пацієнти) або і те, і інше (1 пацієнт). Місце пухлини може бути джерелом шлунково-кишкових кровотеч. Шлунково-кишкові та пухлинні кровотечі можуть бути серйозними і подеколи летальними. Нечасто спостерігався крововилив у головний мозок. | Пацієнтів слід уважно спостерігати щодо мозкових кровотеч. Пацієнтів, особливо тих, хто страждає на гастроінтестинальні стромальні пухлини, слід уважно спостерігати щодо розладів шлунково-кишкового тракту. Слід розглянути коригувальні заходи та/або припинення лікування у разі кровотечі та застосовувати стандартні практики та процедури для моніторингу та лікування геморагії. |
| Шлунково-кишкова непрохідність, перфорація або виразка | Непрохідність шлунково-кишкового тракту мала місце в клінічних дослідженнях з рідкісною частотою у пацієнтів, які отримували іматиніб; частота шлунково-кишкової непрохідності або перфорації у післямаркетинговий досвід невідомий. | У разі виникнення серйозних побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту слід розглянути коригувальні заходи та /або припинення лікування. |
| Гепатотоксичність | Метаболізм іматинібу в основному відбувається в печінці. Слід зазначити, що у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами можуть бути метастази в печінку, які можуть призвести до порушення функції печінки. Коли комбінація іматинібу поєднується із схемами хіміотерапії високими дозами, було виявлено збільшення серйозних печінкових реакцій. Гепатит та жовтяниця виявляються з невідомою частотою. Повідомлялось про поодинокі летальні випадки печінкової недостатності та некрозу печінки. | Слід ретельно контролювати функцію печінки у зв'язку з тим, що іматиніб разом з хіміотерапією може спричинити її дисфункцію. У пацієнтів, які застосовують іматиніб, необхідно регулярно перевіряти функцію печінки (трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза). Пацієнтам з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки лікарський засіб слід призначати в мінімальній рекомендованій добовій дозі 400 мг. При непереносимості дозу можна зменшити. |
| Висипання на шкірі та | При застосуванні іматініба часто | Пацієнтів слід уважно |

| | | |
|---|---|---|
| серйозні шкірні реакції | спостерігалися шкірні реакції: свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакція фото чутливості. Рідко спостерігалися синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзематозний пустульоз, тяжкі шкірні реакції та шкірні висипи. | спостерігати щодо шкірних захворювань. У разі серйозних шкірних розладів слід розглянути коригувальні заходи та / або припинення лікування. |
| Гіпотиреоз | Пустульозний висип, забій, посилена пітливість, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до утворення синців, гіпотрихоз, гіпопігментація шкіри, ексфоліативний дерматит, ламкість нігтів, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпігментація шкіри, бульозні висипання | У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ). |
| Гіпофосфатемія | Гіпофосфатемія зафіксована з частотою – не часто, як прояв побічної реакції, при застосуванні лікарського засобу. | У пацієнтів слід ретельно контролювати рівень фосфатів в крові протягом всього терміну лікування. |
| Серцева недостатність | Про серцеву недостатність рідко повідомляли при застосуванні іматинібу. Особливий ризик мають пацієнти із серцевими захворюваннями на початку лікування та факторами ризику серцевої недостатності. У пацієнтів з прихованою інфільтрацією клітин HES у міокарді, окремі випадки кардіогенного шоку / дисфункції лівого шлуночка були пов'язані з дегрануляцією клітин HES на початку терапії іматинібом. Однак неклінічні дані свідчать про те, що іматиніб є серцево-токсичним лише у високих концентраціях, які можуть бути клінічно нерелевантними. | Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з хворобами серця, факторами ризику серцевої недостатності або нирковою недостатністю в анамнезі. Пацієнтів з будь-якими ознаками та симптомами, що свідчать про серцеву або ниркову недостатність, слід ретельно обстежити та призначити відповідну терапію. |
| Гостра ниркова недостатність | У пацієнтів із порушенням функції нирок експозиція плазми іматинібу в плазмі крові вища, ніж у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Ниркова недостатність виникає рідко у зв'язку з терапією іматинібом. Тривале застосування іматинібу може бути пов'язано з клінічно значущим погіршенням функції нирок. | Пацієнтам з порушенням функції нирок слід застосовувати мінімальну початкову дозу. Слід з обережністю лікувати хворих з тяжкою нирковою недостатністю. При непереносимості дозу слід зменшити. Функцію нирок слід перевірити до початку терапії іматинібом і контролювати під час терапії, |

| | | |
|---|---|---|
| | | звертаючи особливу увагу на тих пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку ниркової дисфункції. Якщо спостерігається порушення функції нирок, слід призначати лікування відповідно до стандартних інструкцій. |
| Серйозні побічні реакції з боку дихальної системи | Фіброз легень, легенева гіпертензія, легенева кровотеча рідко виникали під час терапії іматинібом. Також повідомлялося про виникнення гострої дихальної недостатності, інтерстиціальної хвороби легень, які виникали з невідомою частотою. Повідомлялося про летальні випадки дихальної недостатності у пацієнтів із запущеним захворюванням, важкими інфекціями, важкою нейтропенією та іншими серйозними супутніми станами. | За пацієнтами слід ретельно спостерігати за порушеннями дихання, зокрема за особами похилого віку та хворими на серцеві захворювання. У разі серйозних розладів дихання слід розглянути коригувальні заходи та / або припинення лікування. |
| Рабдоміоліз і міопатія | М'язові спазми з лихоманкою, червоно-коричнева сеча, біль або слабкість у м’язах (ознаки м’язових проблем) виникали під час терапії іматинібом у 1 із 1000 хворих. | Пацієнтів слід ретельно спостерігати щодо симптомів рабдоміолізу або міопатії. За необхідності слід розглянути коригувальні заходи та / або припинення лікування. |
| Крововилив у яєчник і геморагічна кіста яєчника | Повідомлялося про виникнення болі в нижньої частині живота, іноді з раптовою вагінальною кровотечею, запамороченням , низьким кров’яним тиском, нудотою і блюванням (ознаки проблем з яєчниками або маткой) при лікуванні іматинібом у 1 із 1000 хворих. | Пацієнтів слід ретельно спостерігати щодо симптомів геморагічних порушень репродуктивних органів. У разі серйозних побічних реакцій слід розглянути коригувальні заходи та / або продовження лікування. |
| Синдром лізису пухлини | Повідомлялося про рідкі випадки синдрому лізису пухлин при лікуванні іматинібом. | У зв’язку з можливим виникненням синдрому лізису пухлини рекомендується корекція клінічно вираженої дегідратації та високих рівнів сечової кислоти до початку терапії лікарським засобом. |
| Затримка росту у дітей | Повідомлялося про випадки затримки росту, які спостерігалися у дітей та підлітків, які отримували лікування іматинібом. Однак на даний момент бракує переконливих даних, що вказують | Оскільки довготривалі наслідки тривалого лікування іматинібом на ріст у дітей невідомі, рекомендується ретельний контроль за ростом у дітей, які отримують |

| | | |
|---|---|---|
| | на причинно-наслідковий зв'язок. | лікування іматинібом. |
| Взаємодія з інгібіторами, індукторами та субстратами CYP3A4 | Одночасне введення речовин, що пригнічують активність ферменту CYP3A4, може призвести до підвищення концентрації іматинібу в плазмі крові і, отже, підвищити ризик токсичності лікарських засобів.<br>Одночасне введення речовин, що збільшують активність CYP3A4, може призвести до зниження концентрації іматинібу в плазмі крові, а отже, підвищити ризик невдалого лікування. Одночасне введення речовин із вузьким терапевтичним вікном, які також метаболізуються активністю CYP3A4, може призвести до підвищення концентрації цих препаратів у плазмі крові. | Слід уникати одночасного прийому препаратів, які також метаболізуються ферментом CYP3A4, якщо це можливо. |

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

| **Ризик** | **Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)** |
|---|---|
| Вторинні злоякісні новоутворення | Зафіксовано випадки проявів виникнення побічних реакцій у вигляді вторинних злоякісних новоутворень, що необідно врахувати під час застосування лікарського засобу. |
| Дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові | Зафіксовано випадки проявів виникнення побічних реакцій у вигляді дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, що необідно врахувати під час застосування лікарського засобу. |
| Гіпоглікемія | Заявник планує проводити рутинний моніторинг стосовно виникнення випадків даного ризику. |
| Суїцидальність | Заявник планує проводити рутинний моніторинг стосовно виникнення випадків даного ризику. |
| Переносимість і наслідки під час вагітності. | Немає відповідних даних про застосування лікарського засобу вагітним. Однак дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, а потенційний ризик для плода невідомий. Іматініб не слід застосовувати у період вагітності, за винятком життєвих показань. Якщо іматініб призначено в період вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати щодо потенційного ризику для плода. |
| Взаємодія з препаратами, що виводяться CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6. | In vitro іматініб інгібує активність ізоензиму CYP2D6 цитохрому P450 при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність CYP3A4. Для пацієнтів, які застосовують метопролол, слід розглянути питання щодо клінічного моніторингу. |
| Взаємодія з парацетамолом | При одночасному застосуванні високих доз лікарського засобу та парацетамолу необхідна обережність. |

**ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

| **Ризик** | **Що відомо** |
|---|---|
| Тривале спостереження у педіатричних пацієнтів. | Довгостроковий вплив тривалого лікування іматинібом на розвиток дітей невідомий. Таким чином, рекомендується проводити ретельний контроль за розвитком дітей, які |

| | |
|---|---|
| | отримують іматиніб. |
| Застосування у дітей віком до 2 років. | Немає досвіду застосування лікарського засобу дітям з ХМЛ віком до 2 років, а також дітям з Ph+ГЛЛ до 1 року. |
| Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю. | Іматиніб та його метаболіти незначною мірою виводяться нирками. Пацієнти з легким та помірним порушенням функції нирок мають вищу плазмову експозицію, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок. Зростання становить приблизно 1,5 2 рази, що відповідає підвищенню у 1,5 раза рівня альфа-глікопротеїну плазми, з яким значною мірою зв'язується іматиніб. Кліренс іматинібу є, ймовірно, близьким за значенням у пацієнтів з нирковою недостатністю та нормальною функцією нирок, оскільки ниркова екскреція є другорядним шляхом виведення іматинібу. |
| Застосування у пацієнтів з печінковою недостатністю. | Хоча результати фармакокінетичних аналізів показали, що існують значні варіації впливу, середній вплив іматинібу не збільшувався у пацієнтів з різним ступенем печінкової дисфункції порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки. |
| Пацієнти літнього віку. | Фармакокінетика іматинібу у пацієнтів літнього віку спеціально не вивчалась. У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів, 20 % яких були у віці від 65 років, особливостей у фармакокінетиці лікарського засобу, пов'язаних з віком, не спостерігалось. Спеціальні рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку не потрібні. |

### 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 лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

### VI.2.6. Планпісляреєстраційного 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 |
|---|---|---|---|
| - | - | – | Перший ПУР, змін не було. |