

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN) Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл
Номер версії	0.2	

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Частота випадків раку прямої кишки в Європі становить 35 % усіх випадків колоректального раку, тобто 15-25 хворих на 100 тис. населення на рік. Смертність внаслідок цієї патології становить 4-10 випадків на 100 тис. на рік. Злоякісні новоутворення товстої кишки посідають четверте місце в структурі загальної онкологічної захворюваності серед жінок та п'яте серед чоловіків в Україні. Колотеральний рак в структурі жіночої онкологічної смертності займає друге місце та четверте місце в структурі чоловічої смертності. За даними Національного канцер-реєстру України у 2014 році виявлено 10579 первинних пацієнтів з раком ободової кишки та 9056 пацієнтів з раком прямої кишки. Захворюваність на рак ободової кишки в Україні становила 24,8 випадків на 100 тис. населення, смертність – 13,4 випадків на 100 тис. населення. Захворюваність на рак прямої кишки в Україні становила 21,2 випадків на 100 тис. населення, смертність – 11,7 випадків на 100 тис. населення.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

До 1998 року єдиним препаратом для лікування колоректального раку був 5-фторурацил, але після схвалення Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) (Food and Drug Administration, FDA) в арсеналі онкологів з'явився принципово новий препарат – *іринотекан*. Препарат ефективний на всіх лініях хіміотерапії в поєднанні з іншими препаратами, що впливають на молекули, які беруть участь в зростанні та прогресуванні пухлини або в монорежимі для лікування генералізованих форм раку прямої та ободової кишки. Більш того, для збільшення медіани загальної та безрецидивної виживаності або виживаності без ознак захворювання, призначення *іринотекану* необхідно, при цьому немає принципових відмінностей в його введенні в першу або другу лінію лікування.

У 1998 р D. Cunningham і співавт. в дослідженні III фази порівняли застосування *іринотекану* при лікуванні хворих на метастатичний колоректальний рак після застосування 5-фторурацилу. Автори отримали статистично значуще збільшення виживаності у пацієнтів в групі з *іринотеканом* (1-річна виживаність склала 36,2 і 13,8% відповідно). У цьому ж році, вивчаючи терапію генералізованого колоректального раку після прогресування пухлини або при відсутності відповіді на лікування на тлі першої лінії лікування 5-фторурацилом, P. Rougier і співавт. показали достовірну перевагу *іринотекану* в порівнянні з 5-фторурацилом у другій лінії лікування (1-річна виживаність 45% проти 32%). На підставі цих досліджень у 1998 р. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) (Food and Drug Administration, FDA) схвалило застосування *іринотекану* в монорежимі як друга лінія лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком.

У 2016 році були опубліковані тези дослідження, яке порівнювало ефективність лікування на першій лінії між режимами лікування комбінацією 5-фторурацил, лейковорин та оксаліплатин із бевацизумабом і комбінацією *іринотекан*, кальцію фолінат і 5-фторурацил із бевацизумабом. Дослідники отримали статистично значущу перевагу схеми з *іринотеканом* + бевацизумаб щодо часу прогресування пухлини - 12,6 місяців проти 10,1 та загальної медіани виживаності - 27,5 місяців проти 23,9 місяців.

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN) Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл
Номер версії	0.2	

У 2004 р. P. Rougier і співавт. на щорічному засіданні Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO) доповіли про результати роботи по додаванню цетуксимабу до схеми *іринотекан*, кальцію фолінат і 5-фторурацил як першої лінії терапії метастатичного колоректального раку. Метою цього дослідження II фази було довести можливість проведення і безпеку такої комбінації, чого вони успішно і домоглися. Ці результати були підтверджені колективом авторів на чолі з G. Folprecht. У 2006 р. вони порівнювали групи хворих на метастатичний колоректальний рак, лікування яким проводилося або в режимі комбінації *іринотекан*, кальцію фолінат і 5-фторурацил або за схемою цетуксимаб із комбінацією *іринотекан*, кальцію фолінат і 5-фторурацил. За результатами дослідження вчені прийшли до висновків, що додавання цетуксимабу до режиму комбінації *іринотекан*, кальцію фолінат і 5-фторурацил знижує шанси на прогресування пухлини на 15%, однак ці результати спостерігалися тільки у пацієнтів з певним статусом гену, що було підтверджено проведенням у 2011 р. іншими дослідженнями.

Проведено кілька досліджень з вивчення комбінацій капецитабіну з оксаліплатином і *іринотеканом*. Комбінація оксаліплатину і капецитабіну в рамках першої лінії лікування виявилася ефективною у 44-50% хворих. Загальний ефект при використанні комбінації капецитабіну і *іринотекану*, за даними одного з досліджень, склав 45%. За даними інших авторів, він досягає 71%.

У дослідженні Y. Z. Patt з співавт. вивчена ефективність комбінації *іринотекану* і капецитабіну для лікування колоректального раку. Загальна ефективність режиму з урахуванням тривалих стабілізацій склала 84%, медіана часу до прогресування пухлини - 6,1 місяців, медіана тривалості життя хворих - 15,6 місяців.

На цей момент дослідження тривають, і є надія, що нові ефективні режими і схеми терапії з *іринотеканом* не змусять себе чекати.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпека застосування ВІЗИРИН (VISIRIN) під час вагітності у людини не вивчена.

Немає даних щодо застосування ВІЗИРИН (VISIRIN) у період годування груддю у жінок.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
-------	-----------	------------------

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN)
Номер версії	0.2	Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл

<p>Пізня діарея.</p>	<p>Через введення ВІЗИРИНУ стул на 5-7 добу від початку лікування може стати рідким і частим (пізня діарея). Це більш серйозне ускладнення, ніж рання діарея. Під час діареї організм втрачає рідину, мікроелементи, а це може призвести до серйозних ускладнень, таких як панкреатит, хронічні гепатити, захворювання жовчного міхура, інфекційні захворювання кишечника, тощо, що значно погіршує лікувальний ефект лікування, і як наслідок, і прогноз захворювання. Виникає необхідність в додатковому обстеженні та лікуванні.</p>	<p>При появі діареї слід звернутися до лікаря з метою визначення подальшої тактики лікування.</p>
<p>Сукупність симптомів (Гострий та тяжкий холінергічний синдром).</p>	<p>При застосуванні <i>іринотекану</i>, повідомлялося про розвиток гострого холінергічного синдрому (рання діарея у комбінації з різноманітними іншими ознаками та симптомами, такими як біль у животі, запалення слизової оболонки ока, нежить, зниження артеріального тиску, запаморочення, порушення ритму серця, озноб, порушення зору, звуження зіниці ока, підвищена пітливість, сльозотеча і посилена слинотеча, гарячка). Пацієнтам з гострим холінергічним синдромом тяжкого ступеня перед застосуванням наступних доз <i>іринотекану</i> рекомендовано проводити профілактичне лікування.</p>	<p>ВІЗИРИН слід застосовувати винятково під контролем лікаря із досвідом проведення протиракового хіміотерапевтичного лікування.</p> <p>При появі характерних ознак гострого холінергічного синдрому (рання діарея у комбінації з різноманітними іншими ознаками та симптомами, такими як біль у животі, запалення слизової оболонки ока, нежить, зниження артеріального тиску, запаморочення, порушення ритму серця, озноб, порушення зору, звуження зіниці ока, підвищена пітливість, сльозотеча і посилена слинотеча, гарячка),</p>

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN)	
Номер версії	0.2	Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл	

		слід звернутися до лікаря з метою визначення подальшої тактики лікування.
Легенева токсичність (Інтерстиціальна хвороба легень).	Токсична дія <i>іринотекану</i> може проявлятися хронічними, незлоякісними, неінфекційними захворюваннями, що характеризуються запаленням і дезорганізацією структурних одиниць легень, і, як наслідок, призводять до розвитку дихальної недостатності. Головні симптоми захворювань: прогресуюча задишка під час фізичного навантаження, кашель, кисневе голодування.	Лікар спостерігає за пацієнтами для виявлення симптомів (таких, як кашель, гарячка, задишка та/або кисневе голодування), що можуть бути ознаками серйозних, а іноді небезпечних для життя захворювань легенів.
Важкі серцеві розлади (Ішемія міокарда).	Порушення кровопостачання серцевого м'язу (міокарда), порушення ритму серця спостерігалися після застосування <i>іринотекану</i> переважно у пацієнтів з наявними захворюваннями серця, іншими відомими факторами ризику розвитку захворювань серця та у пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію.	До лікування лікарю потрібно розпитати пацієнта у відношенні будь-яких наявних проблем із серцем. При плануванні лікування <i>іринотеканом</i> необхідно провести попереднє обстеження вихідного стану серцевої діяльності. У період застосування <i>іринотекану</i> і після проведеного лікування необхідний ретельний моніторинг пацієнтів на предмет виявлення симптомів порушення серцевої діяльності.
Порушення з боку крові (нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія і фебрильна нейтропенія).	<i>Іринотекан</i> здатний зменшувати продукцію клітин крові в кістковому мозку, що підвищує схильність хворого до інфекцій і може призвести до тяжких наслідків. Низький рівень тромбоцитів підвищує ризик надмірної <i>кровотечі</i> .	ВІЗИРИН слід застосовувати винятково під контролем лікаря із досвідом проведення протиракового хіміотерапевтичного лікування.

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN) Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл
Номер версії	0.2	

		Регулярний контроль стану крові в процесі і після лікування є неодмінною умовою хіміотерапії.
Ризик інфікування.	Інфекції найбільш часто ускладнюють лікування злоякісних новоутворень у онкологічних хворих. Серед особливостей розвитку інфекційних ускладнень у онкологічних хворих є порушення імунитету через пухлину, пошкодження природних бар'єрів, наявність венозного катетера, ослаблення імунитету внаслідок хіміотерапії, тривале перебування у стаціонарі, часте застосування антиінфекційних препаратів. <i>Іринотекан</i> здатний зменшувати продукцію клітин крові в кістковому мозку, що підвищує схильність хворого до інфекцій з високим ризиком летального результату.	Цей препарат слід застосовувати винятково під контролем лікаря із досвідом проведення протиракового хіміотерапевтичного лікування. Під час лікування <i>іринотеканом</i> необхідно регулярно перевіряти вміст формених елементів (клітин) крові.
Підвищена токсичність <i>іринотекану</i> у пацієнтів із синдромом Гілберта, синдромом Кріглера-Найяра, жовтяницею 1-го і 2-го типу. (Знижена активність ферменту уридиндифосфату глюкоуронозилтрансферази (UGT1A1)).	У хворих із синдромом Кріглера-Найяра, синдромом Гілберта, жовтяницею 1-го і 2-го типу, <i>іринотекан</i> виявляє більш підвищену токсичність. Для таких пацієнтів слід знижувати початкову дозу препарату.	Візирін слід застосовувати винятково під контролем лікаря із досвідом проведення протиракового хіміотерапевтичного лікування. Пацієнтам, хворим на синдром Кріглера-Найяра, синдром Гілберта, жовтяницю 1-го і 2-го типу слід повідомити про це лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
-------	---

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN)	
Номер версії		Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл	
0.2			

<p>Зниження ефективності <i>іринотекану</i> при супутньому застосуванні з іншими речовинами.</p> <p>(Взаємодія <i>іринотекану</i> з індукторами СYP3A).</p>	<p>Одночасне застосування <i>іринотекану</i> з такими препаратами як рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, звіробій призводить до зниження ефективності <i>іринотекану</i>.</p>
<p>Підвищення активності продуктів обміну <i>іринотекану</i> при супутньому застосуванні з іншими речовинами.</p> <p>(Взаємодія <i>іринотекану</i> з інгібіторами СYP3A).</p>	<p>Одночасне застосування <i>іринотекану</i> з такими препаратами як кетоконазол, атазанавіру сульфат може призвести до зростання ймовірності виникнення побічних реакцій, пов'язаних із взаємодіями препаратів один з одним, незважаючи на стабільний стан пацієнта при лікуванні першим препаратом.</p>
<p>Взаємодія з речовинами, що спричиняють подовження розслаблення м'язів, а також конкурентна взаємодія стосовно нервово-м'язової передачі.</p>	<p><i>Іринотекан</i> може збільшуватися тривалість розслаблення скелетних м'язів при застосуванні з суксаметонієм, а також можлива конкурентна взаємодія щодо нервово-м'язової передачі при одночасному застосуванні з такими препаратами як, тубокурарин, атракурій та інші.</p>
<p>Взаємодія <i>іринотекану</i> з антикоагулянтами для внутрішнього застосування, - препаратами, що перешкоджають зсіданню крові.</p>	<p>Рак - це серйозний фактор ризику розвитку утворення згустків крові – тромбів – у кровоносних судинах або в порожнинах серця людини, тому пацієнтам з пухлинними захворюваннями часто призначають антикоагулянти. Необхідно ретельно контролювати стан системи крові, що згортається у пацієнта, оскільки у таких пацієнтів відзначається мінливість показників згортання крові, яка ускладнюється ризиком взаємодії антикоагулянтів для прийому всередину і протипухлинних засобів.</p>
<p>Застосування у пацієнтів літнього віку.</p>	<p>Зниження біологічних функцій на різних рівнях життєдіяльності організму, нерівномірність, а часом і різноспрямованість цих змін визначають кількісні і якісні відмінності в дії фармакологічних речовин, суттєво змінюють перетворення та механізм дії лікарських засобів в старечому організмі. Тому слід зважено підходити до призначення дози <i>іринотекану</i> для цієї групи пацієнтів.</p>
<p>Застосування у хворих із непрохідністю кишечника.</p>	<p>У онкологічних хворих кишкова непрохідність в 60-70% випадків обумовлена пухлиною або метастазами, 20-30% - захворюваннями шлунково-кишкового тракту, в 10-20% - метакронною пухлиною, нерідко операбельною. З злякисних новоутворень кишково непрохідність найчастіше викликають рак яєчників і пухлини шлунково-кишкового тракту. При застосуванні <i>іринотекану</i> спостерігалася випадки кишкової непрохідності.</p>

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN) Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл
Номер версії	0.2	

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у хворих із порушенням функції нирок.	Недостатньо даних щодо корекції дозування для хворих з порушеннями функції нирок. Відомо, що проведення хіміотерапевтичного лікування у хворих зі злякисними новоутвореннями з порушенням функції нирок може призвести до виникнення гострого ушкодження нирок, підвищити ризик на тлі вже наявного хронічного захворювання, тому застосовувати препарат пацієнтам з порушенням функцій нирок не рекомендується.
Застосування під час вагітності та в період годування груддю.	<i>Іринотекан</i> може виявляти шкідливий вплив на плід, тому застосування <i>іринотекану</i> під час вагітності протипоказано. Невідомо, чи проникає <i>іринотекан</i> у грудне молоко людини. Через можливість виникнення побічних реакцій у дітей, яких годують груддю, на час лікування препаратом годування груддю слід припинити.
Шкідливий вплив на дітородну функцію. (Токсичний вплив на фертильність).	Відсутня інформація стосовно впливу <i>іринотекану</i> на здатність організму людини до запліднення. Під час лікування <i>іринотеканом</i> , а також протягом щонайменше 1 місяця після завершення лікування жінкам репродуктивного віку слід використовувати надійні методи контрацепції для попередження вагітності. Вагітним та пацієнткам, котрі завагітніли під час лікування, рекомендується отримати консультацію генетика. Пацієнтам чоловічої статі рекомендується не зачинати дитину під час лікування <i>іринотеканом</i> , а також протягом не менше 3 місяців після закінчення курсу лікування.

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

Для препарату ВІЗИРИН (VISIRIN) наявна інструкція для його 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 препарат не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

План управління ризиками		ВІЗИРИН (VISIRIN) Розчин для ін'єкцій, 20 мг / мл
Номер версії	0.2	

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

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Змін до плану управління ризиками не було, оскільки номер версії 0.2.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар