

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЗЕЛБОРАФ® (ВЕМУРАФЕНІБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ЗЕЛБОРАФ®. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та відсутню інформацію при застосуванні ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® (відсутня інформація).

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в інструкції для медичного застосування для ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® наведена необхідна інформація для медичних спеціалістів та пацієнтів щодо застосування ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®.

Це резюме ПУР для ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУР для ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® зареєстрований для лікування дорослих пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою, в клітинах якої виявлено мутацію BRAFV600. ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® містить вемурафеніб у якості діючої речовини і застосовується внутрішньо.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® див. у EPAR для ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці лікарського засобу.

II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®, заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для медичних спеціалістів та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;
- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що лікарський засіб застосований правильно;

- Рецептний статус лікарського засобу – спосіб, яким лікарський засіб розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають рутинні заходи з фармаконагляду.

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ ЗЕЛБОРАФ® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	• Плоскоклітинна карцинома шкіри • Прогресування злоякісних новоутворень, що мають мутації гена RAS • Пошкодження печінки • Подовження інтервалу QT • Гостре пошкодження нирок
Важливі потенційні ризики	• Нешкірна плоскоклітинна карцинома • Взаємодія з іншими лікарськими засобами
Відсутня інформація	Відсутня

II.В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий ідентифікований ризик - Плоскоклітинна карцинома шкіри	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дані клінічних досліджень
Фактори ризику та групи ризику	Вік (≥ 65 років), хронічний вплив сонячного випромінювання та рак шкіри в анамнезі були ідентифіковані як суттєві фактори ризику в дослідженні III фази (NO25026) та дослідженні II фази (NP22657).
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.8 (Побічні реакції) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Перед початком лікування усім пацієнтам рекомендується пройти дерматологічне обстеження, а також рекомендується рутинний моніторинг під час лікування. Ця інформація належним чином відображена у розділі 4.4 КХЛЗ, затвердженій в ЄС. Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні

Важливий ідентифікований ризик - Прогресування злоякісних новоутворень, що мають мутації гена RAS	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Звіт з безпеки лікарського засобу 1061632, звіт з безпеки лікарського засобу 1055138 та звіт з безпеки лікарського засобу 1071912.

Фактори ризику та групи ризику	Існує надмірний ризик розвитку наступних первинних пухлин у пацієнтів з меланою у порівнянні з таким, що очікується у осіб без меланоми.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.8 (Побічні реакції) Інструкція для медичного застосування: Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування препарату Зелбораф®) Розділ 4 (Підозрювані побічні реакції) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Через свій механізм дії вемурафеніб може спричинити прогресування раку, пов'язаного з мутаціями гена RAS (див. розділ 4.8). Необхідно ретельно зважити переваги та ризики, перш ніж призначати вемурафеніб пацієнтам з раком, пов'язаним з мутацією гена RAS, у тому числі в анамнезі. Ця інформація належним чином відображена у розділі 4.4 КХЛЗ, затвердженій в ЄС. Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні

Важливий ідентифікований ризик - Пошкодження печінки	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дані клінічних досліджень та звіт з безпеки лікарського засобу 1058568.
Фактори ризику та групи ризику	Немає ідентифікованих факторів ризику щодо виникнення побічної реакції "пошкодження печінки" у пацієнтів, які отримували лікування

	вемурафенібом. Початкові значення функціональних печінкових тестів не були суттєвою коваріатою в популяційному фармакокінетичному аналізі для прогнозування підвищення рівня показників функціональних печінкових тестів під час лікування.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.8 (Побічні реакції) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Перед початком прийому препарату необхідно оцінити рівень печінкових ферментів (трансаміназ і лужної фосфатази) і білірубину, а під час прийому препарату слід контролювати ці параметри щомісячно або частіше, якщо є клінічні показання. При виявленні патологічних змін лабораторних параметрів слід зменшити дозу, перервати або припинити прийом препарату (див. розділи 4.2 та 4.8). Ця інформація належним чином відображена у розділі 4.4 КХЛЗ, затвердженій в ЄС. Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні

Важливий ідентифікований ризик - Подовження інтервалу QT	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дані клінічних досліджень.
Фактори ризику та групи ризику	В загальній популяції подовження інтервалу QTc частіше виникало у жінок. Вроджений генетичний поліморфізм або мутації із низькою пенетрантністю, із залученням того ж самого локусу гену асоціювалося із фенотипічно експресованим синдромом подовженого інтервалу QT, може

	лежати в основі індивідуальної ідіосинкразії до набутої форми у багатьох, якщо у не у більшості, випадках. Деякі люди мають подовження інтервалу QT протягом життя без будь-яких проявів аритмій, в той час як у інші люди дуже схильні до симптоматичних аритмій, зокрема піруетна шлуночкова тахікардія (захворювання серця Браунвольда: підручник з серцево-судинної медицини). Інші фактори ризику чи групи ризику не були ідентифіковані при застосуванні вемурафенібу.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.2 (Спосіб застосування та дози) Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.8 (Побічні реакції) Інструкція для медичного застосування: Розділ 2 (Те, що Вам необхідно знати перед початком застосування препарату Зелбораф®) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Слід монітувати електрокардіограму (ЕКГ) та електролітів (у тому числі магнію). Якщо коригований інтервал QT становить більше 500 мс, починати прийом препарату вемурафенібом не рекомендується. Не слід повторно ініціювати лікування, поки коригований інтервал QT не буде менше 500 мс, і повторне лікування слід розпочинати зі зменшеної дози. Якщо значення коригованого інтервалу QT становить більше 500 мс і відрізняється від початкового значення, зареєстрованого перед початком прийому препарату, більше ніж на 60 мс, лікування вемурафенібом слід припинити назавжди. Ця інформація належним чином відображена у розділі 4.4 КХЛЗ, затверджений в ЄС. Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні
-----------------------------------	---

Важливий ідентифікований ризик - Гостре пошкодження нирок	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Звіт з безпеки лікарського засобу 1066831 (Forman та співавтори, 2013)
Фактори ризику та групи ризику	Гостре пошкодження нирок за визначенням згідно з критеріями Ризик Пошкодження Недостатність Втрата Термінальна ниркова недостатність (RIFLE) є поширеною патологією у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Ризик варіює в залежності від різновиду злоякісного новоутворення, однак є найвищим у пацієнтів із множинною мієломою, лейкозом, раком шлунково-кишкового тракту та раком нирок (Christiansen та співавтори, 2011). Чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок та супутній прийом лікарських засобів із підвищеним ризиком, таких як діуретики, інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, та нестероїдні протизапальні лікарські засоби.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.8 (Побічні реакції) Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Рівень креатиніну в сироватці крові слід вимірювати перед початком лікування і контролювати під час лікування за клінічними показаннями (див. розділи 4.2 і 4.8). Ця інформація належним чином відображена у розділі 4.4 КХЛЗ, затвердженій в ЄС. Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.

Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні
-----------------------------------	---

Важливий потенційний ризик - Взаємодія з іншими лікарськими засобами	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	У зв'язку з відсутністю інформації стосовно взаємодії з іншими лікарськими засобами наступні клінічні дослідження будуть джерелом доказів додатково до дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами NP22676 та дослідження <i>in vitro</i> щодо потенційного впливу вемурафенібу на активність CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2E1: GO29475: дослідження взаємодії з ітраконазолом у рівноважному стані (інгібітор CYP3A4) GO28052: дослідження взаємодії з рифампіцином. У цьому дослідженні вивчався вплив рифампіцину на фармакокінетику однократно прийнятої перорально дози 960 мг вемурафенібу. Супутнє застосування рифампіцину (індуктор CYP3A4 та глюкуронізації) зменшувало експозицію в плазмі крові однократно прийнятої перорально дози 960 мг вемурафенібу приблизно на 40%. В дослідженні взаємодії (GO28396) з тізанідіном (CYP1A2), багатократно прийняті пероральні дози вемурафенібу збільшували однократну дозу експозиції тізанідину (AUC_{last}, AUC_{inf} та C_{max}) приблизно у 4,2-, 4,7- та 2,2-разів, відповідно. Було проведено дослідження <i>in vitro</i> для оцінки потенційного інгібуючого впливу вемурафенібу на CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 та CYP2E1. На селективні активності жодних протестованих мікосом печінки (CYP2A6, CYP2B6 чи CYP2E1) вемурафеніб не чинив сильну інгібуючу дію. У кожному з випадків половина інгібуючої концентрації становила >100 мкМ. Було показано, що вемурафеніб інгібує CYP2C8 із половиною інгібуючої концентрації близько 12 мкМ. На основі цих спостережень малоймовірно, що вемурафеніб буде чинити клінічно значиме пригнічення цитохрому CYP450s CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1 <i>in vivo</i>. На відміну, було виявлено, що вемурафеніб пригнічує мікосомальну активність CYP2C8, що потенційно може вплинути на експозицію лікарських засобів при супутньому застосуванні, основний шлях кліренсу яких відбувається за допомогою цього ферменту. Результати клінічного дослідження взаємодії з лікарським засобом, який є субстратом P-гр (дигоксин) (GO28394), було показано, що багатократно прийняті пероральні дози вемурафенібу (960 мг двічі на день) збільшували експозицію однократно прийнятої пероральної дози дигоксину, із збільшенням AUC_{last} та C_{max} дигоксину приблизно у 1,8 та 1,5 разів, відповідно. Окрім того, вивчалися <i>in vitro</i> інгібуюча дія та властивості субстрату вемурафенібу у людини на білок резистентності раку молочної залози (BCRP), помпу, експортуючу жовчні кислоти (BSEP) та білок, асоційований із множинною резистентністю до лікарських засобів (MRP2).

	Отримані результати підтвердили, що вемурафеніб є інгібітором BCRP та BSEP <i>in vitro</i> у людини. Потенціал вемурафенібу як субстрату BCRP вивчався за допомогою тесту, що базується на основі моношару клітин. Отримані результати показали, що вемурафеніб активно ефлюксувався клітинами MDCKII-BCRP, що підтверджує, що вемурафеніб є субстратом BCRP людини <i>in vitro</i> (звіт 1052335). Субстратний потенціал для MRP2 та BSEP не вивчався в цьому аналізі у зв'язку з відсутністю клітинних ліній, які експресують. Було зроблено висновок, що вемурафеніб можливо має потенціал до BCRP-опосередкованої взаємодії з іншими лікарськими засобами при супутньому застосуванні із іншими субстратами або інгібіторами BCRP. Також був виконаний аналіз <i>in vitro</i> субстратного потенціалу для транспортного білку MRP2. Експерименти з одиночно MRP2 та подвійно MRP2 / OATP1B1 трансфікованих клітин виявили, що вемурафеніб не є субстратом MRP2 людини <i>in vitro</i>. Таким чином, не очікується взаємодія з лікарськими засобами <i>in vivo</i> при супутньому застосуванні вемурафенібу із інгібіторами MRP2 (Звіт 1054797).
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, які супутньо отримують лікарські засоби, які в основному метаболізуються за допомогою CYP1A2 або CYP3A4 або отримують варфарин чи інші препарати із вузьким терапевтичним індексом, які метаболізуються за допомогою CYP2C9.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні повідомлення про ризик: КХЛЗ: Розділ 4.4 (Особливості застосування) Розділ 4.5 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії» Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Слід дотримуватися обережності і передбачити додатковий моніторинг міжнародного нормалізованого відношення, якщо вемурафеніб застосовується одночасно з варфарином. Слід проявляти обережність, а також розглянути можливість зниження дози та/або додаткового моніторингу рівня лікарських засобів, які є субстратами P-гр та мають вузький терапевтичний діапазон (наприклад дигоксин, дабігатрану етексилат, аліскірен), при одночасному застосуванні вемурафенібу та цих лікарських засобів. Ця інформація належним чином відображена у розділах 4.4 та 4.5 КХЛЗ, затверджений в ЄС.

	Інші заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: Зелбораф® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту. Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: дослідження GO29475

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу

Відсутні дослідження, які є умовою реєстрації або специфічних зобов'язань для ЛЗ ЗЕЛБОРАФ®.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Дослідження GO29475: дослідження взаємодії з ітраконазолом (інгібітор CYP3A4) (MEA 011) у рівноважному стані завершене.

Коротка назва дослідження: GO29475

Мета дослідження: Оцінити вплив сильного інгібітору CYP3A4 (наприклад, ітраконазолу) та сильного індуктора CYP3A4 (наприклад, рифампіцину) на фармакокінетику вемурафенібу у рівноважному стані у дорослих пацієнтів із раком з мутацією BRAF^{V600}.