

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування:

Показання 1. Диференційована карцинома щитоподібної залози

Лікарський засіб ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ показаний в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів з прогресуючою, місцево-поширеною або метастатичною, диференційованою (папілярною/фолікулярною/Гюртле-клітинною) карциномою щитоподібної залози (ДКЩЗ), резистентною до радіоактивного йоду.

Карцинома щитоподібної залози (ЩЗ) є доволі рідкісним злоякісним захворюванням у людей (< 1%), проте це найбільш поширене злоякісне новоутворення ендокринних органів і становить майже 5% усієї вузлової патології ЩЗ. Останню виявляють дуже часто залежно від методу виявлення та віку хворих — у 20–50%. Крім того, рак ЩЗ, головним чином диференційований, є одним із найбільш швидко зростаючих за своєю поширеністю. Ризик розвитку злоякісного процесу однаковий як при одиночних вузлах, так і при багатовузловому зобі. Діагноз часто встановлюється за результатами біопсії щитоподібної залози, але діагностика може включати й інші випробування.

Показання 2. Гепатоцелюлярна карцинома

Лікарський засіб ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ показаний в якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із прогресуючою або неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою, які не отримували попередньої системної терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) — це пухлина, що розвивається з печінкових клітин (гепатоцитів). Відомі причини: інфікування гепатитами В і С. Сприяють розвитку ГЦК: хронічний вірусний гепатит В і С, цироз печінки, спадкові метаболічні захворювання (спадковий гемохроматоз, пізня шкірна порфірія). У більшості хворих в анамнезі — хронічне пошкодження печінки. Класична форма ГЦК рідко розвивається в непошкодженій печінці; більшість випадків — це фіброламельарний варіант ГЦК, який в основному розвивається у молодих осіб (у віці 20–30 років). Ранню форму ГЦК розпізнають під час скринінгових обстежень. Симптоми запущеного раку: прогресуюча кахексія, біль у животі, збільшення окружності живота (асцит), набряки нижніх кінцівок, жовтяниця, лихоманка. ГЦК може бути причиною кровотечі в черевну порожнину або в порожнину пухлини.

Показання 3. Ендоетріальна карцинома

Лікарський засіб ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ у комбінації з пембролізумабом показаний для лікування дорослих пацієнтів, які не є кандидатами на хірургічне втручання чи опромінення, із поширеною або рецидивуючою ендометріальною карциномою (ЕК), у яких захворювання прогресувало під час або після попереднього лікування препаратами, що містять платину, у будь-яких умовах.

Карцинома ендометрію (КЕ) — одне із найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів. Натомість стромальні або мезенхімальні саркоми є відносно малопоширеними підтипами захворювання, на які припадає приблизно 3% випадків злоякісних новоутворень тіла матки. Фактори ризику розвитку злоякісних новоутворень тіла матки включають в себе підвищення рівня естрогену (як наслідок ожиріння, діабету і раціону харчування з високим вмістом жирів), раннє менархе, відсутність пологів в

анамнезі, пізній вік менопаузи, синдром Лінча, похилий вік (≥ 55 років) та прийом тамоксифену. Поширеність ендометріального раку зростає в міру збільшення очікуваної тривалості життя і зростання темпів поширення ожиріння. Рання діагностика та початок лікування пацієнок із злоякісними новоутвореннями тіла матки сприяє попередженню їх інвалідизації та передчасної смерті.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Багатоцентрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження SELECT, яке проводилося за участю 392 пацієнтів з диференційованим раком щитовидної залози, стійким до радіоактивного йоду, показало, що частота об'єктивної відповіді за результатами незалежного рентгенологічного огляду була значно вищою у пацієнтів, які отримували ленватиніб (64,8%), ніж у групі плацебо (1,5%). Середній час до першого зниження дози становив 2,8 місяця.

Клінічну ефективність і безпеку ленватинібу оцінювали в міжнародному багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні REFLECT за участю 954 пацієнтів з неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою. У групі ленватинібу медіана загального виживання становила 19,5 місяців для суб'єктів, які отримували протипухлинну терапію після лікування (43%), і 10,5 місяців для тих, хто не отримував. Середня загальна виживаність була довшою приблизно на 2,5 місяці в групі ленватинібу порівняно з групою сорафенібу.

Ефективність ленватинібу в комбінації з пембролізумабом досліджували в рандомізованому, багатоцентровому, відкритому, активно контрольованому дослідженні 309, проведеному за участю 827 пацієнтів з прогресуючою ендометріальною карциномою, які раніше отримували принаймні один попередній курс хіміотерапії на основі платини в будь-якій ситуації, включаючи неоад'ювантну та ад'ювантну терапію. Медіана середньої загальної виживаності була 18,7 місяців в групі ленватинібу з пембролізумабом та 11,9 місяців в групі доксорубіцину або паклітакселу; медіана виживання без прогресування була 7,2 місяці в групі ленватинібу з пембролізумабом та 3,8 місяців в групі доксорубіцину або паклітакселу.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Протеїнурія і нефротичний синдром	У пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом, спостерігалася протеїнурія, яка зазвичай виникала на початку курсу лікування	Необхідно регулярно контролювати рівень білка в сечі. У разі протеїнурії – відновити лікування тоді, коли рівень протеїнурії досягне менше ніж 2 г/24 години.
Ниркова недостатність або ниркові порушення	Повідомлялося про порушення функції нирок і ниркову недостатність у	Може виникнути необхідність у призупиненні лікування,

	пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	коригуванні дози або у відміні лікування.
Серцева недостатність	Повідомлялося про серцеву недостатність (< 1%) і зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	Слід проводити моніторинг пацієнтів на предмет клінічних симптомів або ознак серцевої декомпенсації, оскільки в такому разі може виникнути необхідність у призупиненні лікування, коригуванні дози або у відміні лікування
Синдром задньої зворотньої лейкоенцефалопатії	У пацієнтів, які отримували ленватиніб був зареєстрований синдром задньої зворотньої лейкоенцефалопатії, який є неврологічним розладом, що може проявлятися головним болем, судомами, млявістю, сплутаністю свідомості, зміною психічних функцій, сліпотою та іншими зоровими або неврологічними порушеннями. Також може бути присутня гіпертензія від легкого до тяжкого ступеня.	Необхідно контролювати артеріальний тиск. Пацієнти із ознаками або симптомами цього синдрому можуть потребувати призупинення лікування, коригування дози або відміни лікування
Гепатотоксичність	Повідомлялося про печінкову недостатність і гострий гепатит у пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	Рекомендується проводити ретельний моніторинг загальної безпеки у цих пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки. У разі виникнення гепатотоксичності може знадобитися

		призупинення лікування, коригування дози або відміна лікування
Геморагічні події	Серйозні кровотечі, пов'язані з пухлиною, включаючи летальні геморагічні явища, спостерігалися під час клінічних випробувань, також про їхнє виникнення повідомлялося у постмаркетинговому досвіді застосування	У разі виникнення кровотечі може знадобитися призупинення лікування, коригування дози або відміна лікування
Артеріальні тромбоемболічні події	Повідомлялося про випадки артеріальної тромбоемболії (порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака та інфаркт міокарда) у пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	Слід припинити застосування ленватинібу після виникнення артеріального тромбозу.
Подовження інтервалу QTc	Повідомлялося про подовження інтервалу QT/QTc із вищою частотою у пацієнтів, які отримували ленватиніб порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо	Слід проводити ЕКГ моніторинг на початку лікування та періодично під час лікування в усіх пацієнтів, приділяючи особливу увагу пацієнтам із вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, застійною серцевою недостатністю, брадіаритміями та пацієнтам, котрі приймають лікарські засоби, які, як відомо, подовжують інтервал QT, включаючи антиаритмічні засоби класів Ia та III.
Гіпотиреоз	Повідомлялося про гіпотиреоз у пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	Необхідно регулярно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ) та регулювати прийом гормонів

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Ленватиніб
---	---------------------------------	-------------------

		щитоподібної залози для досягнення відповідних рівнів ТТГ відповідно до терапевтичних цілей пацієнта.
Перфорація шлунково-кишкового тракту та утворення фістул	Повідомлялося про перфорацію шлунково-кишкового тракту або фістули у пацієнтів, які отримували лікування ленватинібом	У разі перфорації шлунково-кишкового тракту або фістули може знадобитися призупинення лікування, коригування дози або відміна лікування
Утворення позашлунково-кишкової фістули(будь-якої фістули, яка не в шлунку або кишечнику) і пневмоторакс	Під час лікування ленватинібом у пацієнтів може бути підвищений ризик розвитку фістул наприклад, фістули трахеї, трахео-стравоходу, стравоходу, шкіри, жіночих статевих шляхів). Крім того, повідомлялося про пневмоторакс із чіткими ознаками бронхоплевральної фістули та без неї.	Лікування ленватинібом не варто розпочинати у пацієнтів із фістулою, щоб уникнути погіршення їхнього стану, та слід остаточно припинити лікування ленватинібом у пацієнтів із ураженням стравоходу чи трахеобронхіального тракту та будь-якою фістулою 4 ступеня тяжкості

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
-------	-----------

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Ленватиніб
---	--------------------------	------------

Венозні тромбоемболічні події	Повідомлялося про випадки легеневої емболії
Аномальний результат вагітності, виділення ленватинібу в грудне молоко	У дослідженнях токсичності повторних доз (до 39 тижнів) ленватиніб спричиняв токсикологічні зміни в різних органах і тканинах, пов'язані з очікуваними фармакологічними ефектами ленватинібу, включаючи гломерулопатію, гіпоцелюлярність яєчок, фолікулярну атрезію яєчників, шлунково-кишкові зміни, зміни кісток, зміни ураження надниркових залоз (у щурів і собак) і артеріальних (артеріальний фібриноїдний некроз, медіальна дегенерація або кровотеча) у щурів, собак і циномолгусів. Ленватиніб не слід застосовувати під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності та після ретельного зважування потреб матері в лікуванні та ризику для плода. Ленватиніб та його метаболіти виділяються у грудне молоко щурів. Ризик для новонароджених або немовлят виключити неможливо, тому ленватиніб протипоказаний у період годування груддю
Чоловіча і жіноча фертильність	Вплив на фертильність у людини невідомий. Однак у щурів, собак і мавп спостерігалася токсичність для яєчок і яєчників
Аномалії кісток і зубів у дітей	У дослідженнях токсичності повторних доз (до 39 тижнів) ленватиніб спричиняв токсикологічні зміни в різних органах і тканинах, пов'язані з очікуваними фармакологічними ефектами ленватинібу, включаючи зміни кісток у щурів, собак і циномолгусів.
Порушення загоєння ран	Офіційних досліджень впливу ленватинібу на загоєння ран не проводилося. Повідомлялося про порушення загоєння ран у пацієнтів, які отримували ленватиніб. Існує обмежений клінічний досвід щодо часу, після якого слід відновлювати лікування ленватинібом після серйозних хірургічних процедур.
Стани, схожі на інтерстиціальне захворювання легень.	Повідомлялося про стани, схожі до інтерстиціального захворювання легень для кількох інших лікарських засобів того ж фармакологічного класу.
Передозування (супутній еверолімус)	Ризик базується на основі потенційних помилок дозування, оскільки доза еверолімусу при одночасному застосуванні з ленватинібом нижча, ніж при застосуванні еверолімусу окремо; було одне повідомлення про передозування еверолімусу при супутньому застосуванні в рандомізованих клінічних дослідженнях.

	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ	Ленватиніб
---	---------------------------------	-------------------

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ	
Ризик	Що відомо
Довготривале застосування	Побічні явища можуть виникнути під час тривалого лікування, і є обмежені дані про довгострокову безпеку для пацієнтів у дослідженні RCC (комбінація ленватиніб + еверолімус).

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

Для лікарських засобів ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ -4, капсули тверді, по 4 мг та ЛЕНВАТИНІБ-МІЛІ-10, капсули тверді 10 мг є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, інформацію з безпеки застосування та рекомендації щодо мінімізації можливих проблем. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати не мають додаткових заходів з мінімізації ризиків. Заявник буде моніторити інформацію з безпеки оригінального лікарського засобу та своєчасно приймати міри для мінімізації ризиків у разі необхідності

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

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

В даний час не заплановано КД для післяреєстраційного розвитку ЛЗ.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано, оскільки були відсутні умови проведення досліджень при отриманні реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовано (перший ПУР).