

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ТАФІНЛАР®, капсули тверді (dabrafenib)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату ТАФІНЛАР®, капсули тверді (далі – ТАФІНЛАР®). У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату ТАФІНЛАР® (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (далі – Інструкція) ТАФІНЛАР® містить основну інформацію про застосування ТАФІНЛАР® для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУР для препарату ТАФІНЛАР® слід розглядати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт про оцінку ризиків та його резюме, що є частинами Європейського звіту з оцінки лікарського засобу для громадськості (EPAR).

Важливі нові ризики або зміни до існуючих будуть включені в оновлені версії ПУР для препарату ТАФІНЛАР®.

I. Що це за препарат і для чого він використовується

Лікарський засіб ТАФІНЛАР® показаний для лікування:

Меланома

Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Ад'ювантна терапія меланоми

Дабрафеніб в комбінації з траметинібом призначений для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з меланомою шкіри III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції.

Недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ)

Дабрафеніб в комбінації з траметинібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженням недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

Додаткова інформація щодо ТАФІНЛАР® знаходиться в Інструкції для медичного застосування на сайті "Державному реєстрі лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.drlez.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату ТАФІНЛАР®, яка міститься у Європейському звіті з оцінки лікарського засобу для громадськості, включаючи резюме для неспеціалістів, що представлено на веб-сайті Європейської медичної агенції (EMA): <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar> (у ЄС лікарський засіб ТАФІНЛАР® зареєстровано під назвою Tafinlar).

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

Важливі ризики препарату ТАФІНЛАР®, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропонувані подальші дослідження ризиків викладені нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків лікарських засобів можуть включати таке:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного застосування лікарського засобу у Інструкції, що призначена для пацієнтів та медичних працівників;
- Важливі поради на упаковці лікарського засобу;
- Дозволений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити належне використання лікарського засобу;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, у який лікарській засіб постачається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з ним. Разом ці заходи становлять звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи оцінку Регулярно оновлюваних звітів з безпеки (РОЗБ), для того щоб можна було вжити негайних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

II.A: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з препаратом ТАФІНЛАР® – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ними для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, для того, щоб лікарський засіб можна було безпечно використовувати. Важливі ризики можуть вважатись ідентифікованими або потенційними. Ідентифікованими ризиками є ризики, щодо яких є достатні докази зв'язку з використанням препарату ТАФІНЛАР®. Потенційні ризики - це ризики, які можуть бути пов'язані з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок достовірно не встановлений та потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація означає інформацію про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня та має бути зібрана (наприклад, при тривалому застосуванні препарату).

Таблиця 1 Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	• Преренальна та інтринсична (внутрішньониркова) ниркова недостатність • Увеїт • Сильна фоточутливість(світлобоязнь)
Важливі потенційні ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	• Неспецифічна токсична дія на серце • Токсична дія на яєчки • Ембріофетотоксичність • Ризики в період вагітності та годування груддю • Довгострокова безпека у пацієнтів віком <18 років (включаючи потенційний несприятливий вплив на розвиток скелету та статеве дозрівання)
Важливі потенційні ризики, пов'язані тільки з комбінованою терапією дабрафенібом + траметиніб	- Легенева емболія, тромбоз глибоких вен
Важливі ідентифіковані ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	• Преренальна та інтринсична (внутрішньониркова) ниркова недостатність • Увеїт • Сильна фоточутливість (світлобоязнь)
Важливі потенційні ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	• Неспецифічна токсична дія на серце • Токсична дія на яєчки • Ембріофетотоксичність • Ризики в період вагітності та годування груддю • Довгострокова безпека у пацієнтів віком <18 років (включаючи потенційний несприятливий вплив на розвиток скелету та статеве дозрівання)
Відсутня інформація, пов'язана з дабрафенібом	- Відсутня

II В: Резюме важливих ризиків

Таблиця 2 Важливий ідентифікований ризик: Преренальна та інтринсична (внутрішньониркова) ниркова недостатність

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У дослідженнях ювенільної токсичності на щурах спостерігалась нефротоксичність (канальцеві відкладення, збільшення частоти виникнення кортикальних кіст і канальцевої базофілії та зворотне підвищення концентрацій сечовини та/або креатиніну) (в дозі, що в $\geq 0,2$ рази перевищує клінічну експозицію у людини з урахуванням площі під кривою "концентрація-час" (AUC)). Ниркова недостатність виявлена у $<1\%$ пацієнтів, які отримували монотерапію дабрафенібом, та у $\leq 1\%$ пацієнтів, які отримували дабрафеніб у комбінації з траметинібом.
Фактори ризику та групи ризику	Під час клінічних досліджень не було визначено конкретних груп ризику. Фактори ризику можуть включати підвищену температуру тіла, дегідратацію з нефротичною азотемією та/або гіпотонією.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування. Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 3 Важливий ідентифікований ризик: Увеїт

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	В клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії та в комбінації з траметинібом, були зареєстровані реакції з боку органів зору, включаючи увеїт, іридоцикліт та ірит.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику або групи ризику не виявлені.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 4 Важливий ідентифікований ризик: Сильна фоточутливість (світлобоязнь)

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	В дослідженні фототоксичності при пероральному застосуванні у безшерстих мишей дабрафеніб продемонстрував фототоксичний потенціал при проведенні аналізу захоплення нейтрального червоного (NRU) у мишачих фібробластах лінії 3T3 <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> в дозах ≥ 100 мг/кг (що в > 44 разів перевищує клінічну експозицію з урахуванням C_{max}). В постмаркетинговому періоді було виявлено серйозний/тяжкий випадок з доказовим зв'язком на відміну терапії та повторне застосуванням комбінованої терапії дабрафеніб + траметиніб.
Фактори ризику та групи ризику	Групи ризику не виявлені, вплив сонця є фактором ризику світлочутливості.

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування. Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.
------------------------------	---

Таблиця 5 Важливий потенційний ризик: Неспецифічна токсична дія на серце

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	В дослідженні у собак спостерігалися ефекти на серцево-судинну систему, включаючи дегенерацію/ некроз та/або крововилив, гіпертрофію атріовентрикулярного клапана/ крововилив та судинно-волокнисту проліферацію передсердь (в дозі, що в ≥ 2 рази перевищує клінічну експозицію у людини з урахуванням AUC). Фокальне артеріальне/периваскулярне запалення в різних тканинах спостерігалось у мишей, а збільшення випадків дегенерації печінкових артерій та спонтанної дегенерації кардіоміоцитів із запаленням (спонтанної кардіоміопатії) було відзначено у щурів (в дозі, що в $\geq 0,5$ та $0,6$ разів перевищує клінічну експозицію для щурів і мишей відповідно).
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику, виявлені щодо потенційної кардіотоксичності, зазвичай включають пацієнтів з серцево-судинними порушеннями в анамнезі, включаючи структурні розлади та/або аритмії.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Не передбачено Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 6 Важливий потенційний ризик: токсична дія на яєчки

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У дослідженні повторних доз у щурів та собак було відзначено дегенерацію/виснаження функції яєчок (в дозі, що в $\geq 0,2$ рази перевищує клінічну експозицію у людини з урахуванням AUC). Зміни, що стосувалися яєчок у щурів та собак, все ще були присутніми після 4-тижневого періоду відновлення.
Фактори ризику та групи ризику	Не визначені
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику - Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 7 Важливий потенційний ризик: Ембріотоксичність

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У щурів та кроликів, яким проводили монотерапію траметинібом, спостерігали материнську та ембріотоксичність (зменшення маси тіла плода та збільшення відхилень з окостенінням) при експозиції нижче досягнутої при рекомендованій клінічній дозі 2 мг на добу. Крім того, у щурів, яким вводили траметиніб, спостерігали зниження кількості жовтих тіл, що може вплинути на фертильність самок. Вплив у людей невідомий.
Фактори ризику та групи ризику	Діти жінок дітородного віку
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Застосування під час вагітності та годування груддю» Інструкції для медичного застосування. Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 8 Важливий потенційний ризик: Ризики в період вагітності та годування груддю

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У дослідженнях траметинібу на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність. Вплив у людей невідомий.
Фактори ризику та групи ризику	Жінки дітородного віку та матері, які годують груддю.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Застосування під час вагітності та годування груддю» Інструкції для медичного застосування. Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

Таблиця 9. Важливий потенційний ризик: Довгострокова безпека у пацієнтів віком <18 років (включаючи потенційний несприятливий вплив на розвиток скелету та статеве дозрівання)

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	Дослідження на молодих тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність, ембріофетотоксичність та токсичну дію на яєчки у щурів. Дані щодо токсичної дії на яєчки, які спостерігалися під час доклінічних досліджень комбінації дабрафеніба + траметиніб, вказують на ризик порушення сперматогенезу у самців. Вплив на ріст кісток може бути актуальним для педіатричної популяції та буде контролюватися в ході клінічних випробувань за участю дітей під час лікування.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти віком до 18 років.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків - Додаткові заходи з мінімізації ризиків Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені. Додаткові заходи з фармаконагляду Дослідження CDRB436G2401 (номер EudraCT 2018-004459-19)

Таблиця 10 Важливі потенційні ризики, пов'язані тільки з комбінованою терапією дабрафеніб + траметиніб: Легенева емболія, тромбоз глибоких вен

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У клінічному випробуванні випадки легеневої емболії та тромбозу глибоких вен (ЛЕ/ТГВ) були зареєстровані у 3% пацієнтів (6/209), які отримували комбіновану терапію дабрафеніб + траметиніб.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику включають анамнез або сімейний анамнез ВТЕ (венозна тромбоемболія) , іммобілізацію, похилий вік (> 60 років), застосування сполук на основі естрогену, нещодавні хірургічні втручання та рак. Тому пацієнти з метастатичною меланомою піддаються ризику у зв'язку з характером свого захворювання.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Дози та спосіб застосування» та «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування. Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.

II С: План післяреєстраційної оцінки

II.C.1 Дослідження, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Дослідження, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення, по відношенню до дабрафенібу відсутні.

II.C.2. Інші дослідження в рамках плану післяреєстраційної оцінки

Дослідження CDRB436G2401 є планом післяреєстраційного розвитку щодо дабрафенібу.

Таблиця 11. Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку

Скорочена назва дослідження	Обґрунтування та цілі дослідження
CDRB436G2401	Це дослідження сприятиме збору даних про віддалені наслідки у педіатричних пацієнтів, які отримували дабрафеніб, траметиніб або їх комбінацію під час клінічних випробувань, для оцінки довгострокового впливу на ріст, розвиток і загальний стан здоров'я цих суб'єктів. Крім того, для тих суб'єктів, які зараз проходять лікування за основним протоколом і можуть отримати користь від продовження лікування (за визначенням дослідника), це дослідження запропонує механізм продовження лікування поза основними протоколами. Основною метою є оцінка тривалої безпеки лікування дабрафенібом, траметинібом або їх комбінацією. Вторинними цілями є оцінка довгострокового впливу лікування дабрафенібом, траметинібом або їх комбінацією на загальний стан здоров'я, ріст і розвиток; а також оцінка ефективності відповідно до інституційних стандартних процедур лікування.