

Резюме плану управління ризиками (ПУР): Афінитор (еверолімус)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Афінитор. У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату Афінитор (відсутню інформацію).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Афінитор (далі – ІМЗ) містить основну інформацію про застосування препарату Афінитор для медичних працівників та пацієнтів.

Це резюме ПУРу для препарату Афінитор 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 Афінитор.

13.1 Частина VI: I. Що це за препарат і для чого він використовується

Препарат Афінитор зареєстровано для:

- Лікування у комбінації з екземестаном прогресуючого гормон-рецептор-позитивного, HER2-негативного раку молочної залози у жінок у постменопаузному періоді, у яких відсутні швидкопрогресуючі захворювання внутрішніх органів, якщо попередня терапія нестероїдними інгібіторами ароматази призвела до рецидиву або прогресування.
- Лікування неоперабельних або метастатичних, добре чи помірно диференційованих нейроендокринних пухлин підшлункової залози у дорослих пацієнтів з прогресуючим захворюванням.
- Лікування пацієнтів із нейроендокринними пухлинами шлунково-кишкового тракту або легень. Препарат Афінитор призначений для лікування неоперабельних або метастатичних, добре диференційованих (ступеня 1 або ступеня 2) нефункціонуючих нейроендокринних пухлин шлунково-кишкового тракту або легень у дорослих з прогресивним захворюванням.
- Лікування пацієнтів з нирковоклітинною карциномою на пізній стадії, у яких захворювання прогресує на тлі або після VEGF-терапії (спрямованої на фактор росту ендотелію судин).

Препарат містить діючу речовину еверолімус та відпускається у формі таблетки по 2,5 мг, 5 мг та 10 мг.

Додаткова інформація щодо препарату Афінитор знаходиться в ІМЗ на сайті "Державному реєстрі лікарських засобів України" за посиланням: <http://www.drlz.com.ua/>

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату Афінитор 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/afinitor>

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

Важливі ризики препарату Афінитор, а також заходи з мінімізації цих ризиків і пропоновані 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 звичайну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препарату Афінитор, поки що недоступна, вона зазначена нижче у розділі «Відсутня інформація».

13.2.1 Частина VI – II.A: Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики, пов'язані з препаратом Афінитор – 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 Афінитор. 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 13-1 Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ідентифіковані ризики	• Порушення фертильності у жінок (тільки ТСК - комплекс туберозного склерозу)
Важливі потенційні ризики	• Постнатальна токсичність (тільки ТСК) • Порушення фертильності у чоловіків (тільки ТСК)
Відсутня інформація	• Безпека при тривалому застосуванні (тільки ТСК) • Нейрокогнітивний та статевий розвиток у дітей (тільки ТСК)

13.2.2 Частина VI - II B: Резюме важливих ризиків

Таблиця 13-2 Важливий ідентифікований ризик: Порушення фертильності у жінок (тільки ТСК)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Різниця в ризику між подвійним сліпим застосуванням еверолімусу та плацебо/активного препарату порівняння становила 12,6% у зведених наборах даних щодо ТСК. Огляд даних клінічних досліджень та бази даних безпеки дав аналогічні результати. Результати цього дослідження щодо пацієнок з ТСК віком від 10 до 55 років, підтверджують, що порушення менструального циклу, а саме вторинна аменорея та нерегулярна менструація, є головними небажаними явищами (НЯ), що спостерігаються під час лікування еверолімусом. Більшість, якщо не всі ці прояви минають під час лікування еверолімусом і не потребують втручання. Доказів затримки першої менструації у молодих пацієнок, які отримують еверолімус, немає. Доклінічні дані
--	--

	<p>(предімплантаційна втрата, атрофічні зміни матки) та клінічні дані, що свідчать про порушення менструального циклу у зв'язку з лікуванням еверолімусом, включаючи вторинну аменорею та нерегулярні менструації, свідчать про те, що еверолімус може погіршувати фертильність у жінок. Однак наразі немає прямих клінічних доказів, які б свідчили про вплив еверолімусу на гормональний дисбаланс або фертильність у жінок. При цьому всі пацієнтки повинні приймати вискоєфективні засоби контрацепції під час лікування еверолімусом і протягом принаймні 8 тижнів після припинення лікування.</p> <p>Порушення фертильності у жінок класифіковане як побічна реакція на препарат (ПРП) при ТСК із відповідною частотою.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Дорослі пацієнтки репродуктивного віку, які отримують еверолімус.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Інформація про вплив на репродуктивну функцію в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» ІМЗ, також внесено до розділу «Побічні реакції» ІМЗ.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено</p>

Таблиця 13-3 Важливий потенційний ризик: Постнатальна токсичність (тільки ТСК)

<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p>Різниця в ризику між подвійним сліпим застосуванням еверолімусу та плацебо/активного препарату порівняння становила 0,6% у зведених наборах даних щодо ТСК. Всі небажані явища класифікувались як не серйозні. Зареєстровані НЯ також включали терміни, що свідчать про порушення фертильності у жінок, та включені як ПРП.</p> <p>Доклінічні данні У новонароджених та неповонозрілих щурів еверолімус спричиняв системну токсичність при системному впливі нижче терапевтичного рівня. Це проявлялося у вигляді зменшення приросту маси тіла, зменшення споживання їжі та затримки розвитку (наприклад, затримка відкриття очей, затримка репродуктивного розвитку у самців та самок), які принаймні частково минали після припинення введення доз. Збільшений час затримки під час фаз навчання та запам'ятовування у самців щурів спостерігався при дозах до 0,5 мг/кг/добу. Ці спостереження вважаються загальною затримкою росту та розвитку, а не специфічною токсичністю для розвитку нервової системи. У неповонозрілих мавп, які отримували дози до 0,5 мг/кг протягом 4 тижнів, застосування еверолімусу не викликало відповідної токсичності. До- та післяпологове дослідження у щурів виявило незначні відмінності у масі тіла із виживаністю F1 при $\geq 0,1$ мг/кг. (План управління ризиками для країн ЄС на препарат Афінитор, вер. 13.0 – розділ 13.1)</p>
---	--

	<p>ТСК Хоча спеціальна інформація щодо пацієнтів із СЕГА (субепендимальна гігантоклітинна астроцитом), ангіоміоліпомою та ТСК з судомами відсутня, порушення розвитку нервової системи часто зустрічаються при ТСК. Затримка розвитку або труднощі навчання були зареєстровані у 80% з 300 випадків ТСК, обстежених за допомогою поштового анкетування та повідомлених Hunt (1993). Joinson та інші (2003) у дослідженні за участю 108 осіб з ТСК виявили 44% з IQ <70.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Дорослі пацієнти чоловічої та жіночої статі, які отримують еверолімус (Yanchar та інші 1996).
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків Доклінічні дані щодо безпеки та рекомендації щодо грудного вигодовування в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю.» ІМЗ</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Затверджений додатковий захід з фармаконагляду при ТСК-СЕГА: Дослідження CRAD001M2305.

Таблиця 13-4 Важливий потенційний ризик: Порушення фертильності у чоловіків (тільки ТСК)

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Різниця в ризику між подвійним сліпим застосуванням еверолімусу та плацебо/активного препарату порівняння становила 2,5% у зведених наборах даних щодо ТСК.</p> <p>Доклінічні данні</p> <p>Оборотна канальцева дегенерація яєчок, зменшення кількості сперми в придатках яєчок, зміни морфології яєчок, зменшення рухливості та числа сперматозоїдів та рівня тестостерону в плазмі спостерігались у багатьох видів тварин. Дослідження репродуктивної токсичності проводилися на щурах та кроликах. У дослідженнях фертильності на щурах еверолімус спричиняв зміну морфології яєчок та зниження фертильності у самців (зі свідченнями про оборотність), але не впливав на фертильність самиць.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти чоловічої та жіночої статі, які отримують еверолімус та намагаються зачати дитину.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків Інформація про контрацепцію в розділі, інформація про вплив на репродуктивну функцію та доклінічні дані щодо безпеки в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю.» ІМЗ.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено.</p>

Таблиця 13-5 Відсутня інформація: Безпека при тривалому застосуванні (тільки ТСК)

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків Не передбачено Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Затверджений додатковий захід з фармаконагляду для довгострокової безпеки при ТСК: Дослідження CRAD001M2305.

Таблиця 13-6 Відсутня інформація: Нейрокогнітивний та статевий розвиток у дітей (тільки ТСК)

Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків Розділ «Спосіб застосування та дози» ІМЗ Додаткові заходи з мінімізації ризиків Не передбачено.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Затверджений додатковий захід з фармаконагляду щодо нейрокогнітивного та статевого розвитку у дітей при ТСК: Дослідження CRAD001M2305.

13.2.3 Частина VI - II С: План післяреєстраційної оцінки

13.2.3.1 II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Таблиця 13-7 Дослідження, що є умовами отримання реєстраційного посвідчення

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
CRAD001M2305	Основною метою є моніторинг росту та розвитку дітей із ТСК-асоційованою СЕГА, раніше зареєстрованих у дослідження CRAD001M2301, які отримували еверолімус в рамках дослідження CRAD001M2301, незалежно від подальшого лікування еверолімусом.

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

Таблиця 13-8 Інші дослідження в рамках плану післяреєстраційної оцінки

Дослідження	Обґрунтування та цілі дослідження
Клінічне дослідження/ CRAD001M2305	Основною метою є моніторинг росту та розвитку дітей із ТСК-асоційованою СЕГА, раніше зареєстрованих у дослідження CRAD001M2301, які отримували еверолімус в рамках дослідження CRAD001M2301, незалежно від подальшого лікування еверолімусом.