

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КОТЕЛЛІК® (КОБІМЕТИНІБ)

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

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

Це резюме ПУР для ЛЗ КОТЕЛЛІК® 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 препарату ЛЗ КОТЕЛЛІК®.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

ЛЗ КОТЕЛЛІК® зареєстрований для застосування у комбінації з вемурафенібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600. ЛЗ КОТЕЛЛІК® містить кобіметиніб у якості діючої речовини та застосовується перорально.

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

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

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ КОТЕЛЛІК®, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ КОТЕЛЛІК®.

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 працівників 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;
- Рецептурний статус – 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.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпеку застосування ЛЗ КОТЕЛЛІК®, є відсутньою, ця інформація зазначена нижче як «відсутня інформація».

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ КОТЕЛЛІК® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування препарату. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®. 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	<ul style="list-style-type: none"> • Захворювання очей, пов'язані із серозною ретинопатією (наприклад, відшарування сітківки) • Дисфункція лівого шлуночка (у тому числі зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і кардіоміопатія) • Рабдоміоліз і підвищення рівня КФК
Важливі потенційні ризики	Відсутні
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Безпека у пацієнтів з серцевою недостатністю (у тому числі з застійною серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією на даний час або фракцією викиду лівого шлуночка <50%) • Безпека у пацієнтів з ураженням ЦНС

II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливі ідентифіковані ризики - Захворювання очей, пов'язані із серозною ретинопатією (наприклад, відшарування сітківки)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Серозна ретинопатія (накопичення рідини в межах шарів сітківки) спостерігалася у пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами МЕК, у тому числі КОТЕЛЛІК®. Добре контрольоване рандомізоване клінічне дослідження (дослідження GO28141) показало, що у більшого числа пацієнтів, які отримували лікування препаратом КОТЕЛЛІК®, виникали події з боку очей (більшість з яких були представлені хоріоретинопатією або відшаруванням сітківки) у порівнянні з пацієнтами, які не отримували ЛЗ КОТЕЛЛІК®.
Фактори ризику та групи ризику	Серозна ретинопатія вважається клас-специфічним ефектом для інгібіторів МЕК.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ) Розділ 4.4 «Особливості застосування» Розділ 4.8 «Побічні реакції»</p> <p>Інструкція для медичного застосування: Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®. Розділ 4. Підозрювані побічні реакції</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Під час кожного відвідування стан пацієнтів слід оцінювати на предмет появи симптомів нових порушень зору або ускладнення вже наявних порушень. При виявленні нових порушень зору або ускладнення вже наявних порушень рекомендується проведення офтальмологічного обстеження. При діагностуванні серозної ретинопатії слід відкласти лікування ЛЗ КОТЕЛЛІК® до тих пір, поки інтенсивність візуальних симптомів не зменшиться до ступеня ≤1. Серозну ретинопатію можна коригувати за допомогою переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування (див. таблицю 1 у розділі 4.2). Це належним чином відображено у розділі 4.4 КХЛЗ.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p>

	Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.

Важливі ідентифіковані ризики - Дисфункція лівого шлуночка (у тому числі зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і кардіоміопатія)	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Про зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) від початкового значення повідомлялося у пацієнтів, які отримували ЛЗ КОТЕЛЛІК®. В добре контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні GO28141 середній час до першої появи події склав 4 місяці (1-13 місяців). Більшість подій були 1 або 2 ступеню тяжкості.
Фактори ризику та групи ризику	Загальні фактори ризику зниження ФВЛШ включають наявність в сімейному анамнезі або анамнезі пацієнта кардіальної дисфункції. Окрім того відомо, що попереднє лікування цитотоксичними препаратами, у тому числі антрациклінами, індукує виникнення побічних реакцій, пов'язаних з кардіоміопатією (Montastruc та співавтори, 2010). Однак, враховуючи наявні на сьогодні клінічні дані для кобіметинібу, специфічні групи ризику чи фактори не ідентифіковані.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик:</p> <p><u>КХЛЗ</u></p> <p>Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» Розділ 4.4 «Особливості застосування» Розділ 4.8 «Побічні реакції»</p> <p><u>Інструкція для медичного застосування:</u></p> <p>Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®. Розділ 4. Підозрювані побічні реакції</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</p> <p>Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати до початку лікування з метою визначення початкового значення, далі через перший місяць лікування, а потім – кожні 3 місяці або за клінічними показаннями. Це належним чином відображено у розділах 4.4 та 4.8 КХЛЗ.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p> <p>Рецептурний статус препарату: ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p>

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.

Важливі ідентифіковані ризики - Рабдоміоліз і підвищення рівня КФК	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>В добре контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні GO28141 повідомлялося про один випадок рабдоміолізу у пацієнта, який отримував лікування кобіметинібом + вемурафенібом, а також про рабдоміоліз повідомлялося під час післяреєстраційного застосування.</p> <p>Про лабораторне підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК) усіх степенів тяжкості як про небажане явище повідомлялося у 33,2% пацієнтів, які отримували лікування кобіметинібом + вемурафенібом (в інтегрованій популяції безпеки), з яких 5,6% були 3 ступеню тяжкості і 3,2% були 4 ступеню. В дослідженні GO28141 було 11 пацієнтів (4,5%) в групі лікування кобіметиніб + вемурафеніб і 1 пацієнт (0,4%) в групі лікування плацебо + вемурафеніб з підвищенням рівня КФК 4 ступеню. Більшість повідомлених випадків підвищення рівня КФК є безсимптомними, несерйозними та зникали з чи без переривання досліджуваного лікування.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Жодного ще не встановлено.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: <u>КХЛЗ</u> Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» Розділ 4.4 «Особливості застосування» Розділ 4.8 «Побічні реакції»</p> <p><u>Інструкція для медичного застосування:</u> Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®. Розділ 4. Підозрювані побічні реакції.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Моніторинг рівнів КФК слід здійснювати до початку лікування та щомісячно після початку лікування.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</p>

	<p>Рецептурний статус препарату: ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.</p>

Відсутня інформація - Безпека у пацієнтів з серцевою недостатністю (у тому числі з застійною серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією на даний час або фракцією викиду лівого шлуночка <50%)

Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Безпека у пацієнтів з порушенням функції серця потребує подальшого вивчення оскільки пацієнти з порушенням функції серця не вивчалися в клінічних дослідженнях. Окрім того, застійна серцева недостатність є одним із найпоширеніших супутніх захворювань в цільовій популяції пацієнтів з метастатичною меланомою віком від 65 років, і дисфункція лівого шлуночка (у тому числі зниження ФВЛШ та кардіоміопатія) вважається важливим ідентифікованим ризиком кобіметинібу. Тому відсутня інформація є значущою для клінічної практики.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: <u>КХЛЗ</u> Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» Розділ 4.4 «Особливості застосування»</p> <p><u>Інструкція для медичного застосування:</u> Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати до початку лікування з метою визначення початкового значення, далі через перший місяць лікування, а потім – кожні 3 місяці або за клінічними показаннями. Це належним чином відображено у розділах 4.4 та 4.8 КХЛЗ.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p>

	Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.

Відсутня інформація - Безпека у пацієнтів з ураженням ЦНС	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Злоякісна меланома (зМ) є третім за поширеністю захворюванням, яке призводить до розвитку метастазів у головний мозок. У до 11% з усіх пацієнтів з метастазами в головний мозок діагностовано зМ (Hodi та співавтори, 2016). У близько 10% пацієнтів з початково діагностованою зМ виявляються метастази в головний мозок (Larkin та співавтори, 2015 і Louis та співавтори, 2016). З перебігом хвороби ризик виникнення метастазів в головний мозок зростає.</p> <p>Безпека кобіметинібу ще не встановлена у пацієнтів з метастазами в головний мозок, оскільки пацієнти з ураженням ЦНС не включалися в клінічні дослідження. Тому ця популяція пацієнтів потребує подальшого вивчення. Дослідження ML39302 з вивчення безпеки кобіметинібу плюс вемурафенібу у пацієнтів з метастазами в ЦНС триває.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні повідомлення про ризик: <u>КХЛЗ</u> Розділ 4.4 «Особливості застосування» Розділ 5.1 «Фармакодинаміка» Розділ 5.2 «Фармакокінетика»</p> <p><u>Інструкція для медичного застосування:</u> Відсутні.</p> <p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику: Відсутні.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування: Рецептурний статус препарату: ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження ML39302: неінтервенційне дослідження з вивчення ефективності, безпеки та утилізації кобіметинібу та вемурафенібу у пацієнтів з

	метастазами у головний мозок та без них з меланомою з мутацією BRAF V600, в умовах реальної клінічної практики.
--	---

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

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

Немає.

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Усі заходи, які виконує або фінансує компанія «Рош» з метою вирішення питання щодо специфічних проблем безпеки, зазначені в таблиці 18, та потребують додаткових заходів з фармаконагляду (наприклад, категорії 3).

Таблиця 18. Необхідні додаткові заходи з фармаконагляду

	Опис заходу (або назва дослідження, якщо відомо)	Основні етапи	Запланована/ фактична дата
1	Дослідження ML39302: неінтервенційне дослідження з вивчення ефективності, безпеки та утилізації кобіметинібу та вемурафенібу у пацієнтів з метастазами у головний мозок та без них з меланомою з мутацією BRAF V600, в умовах реальної клінічної практики.	1. подача протоколу	1 квартал 2017
		2. початок дослідження	2 квартал 2017
		3. завершення дослідження	2 квартал 2021
		4. заключний звіт	Через 1 рік після завершення дослідження

ФК = фармакокінетика

Таблиця 19. Таблиця поточних та запланованих додаткових досліджень/заходів з фармаконагляду в плані з фармаконагляду

Дослідження/захід, вид, назва та категорія (1-3)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус	Дата надання проміжного чи заключного звіту
Дослідження ML39302: неінтервенційне дослідження з вивчення ефективності, безпеки та утилізації кобіметинібу та вемурафенібу у пацієнтів з метастазами у головний	Дослідження з метою визначення безпеки кобіметинібу плюс вемурафенібу у пацієнтів з активними	Безпека у пацієнтів з ураженням ЦНС	Триває	Завершення дослідження: 2 квартал 2021 року Заключний звіт про клінічне дослідження

мозок та без них з меланою з мутацією BRAF V600, в умовах реальної клінічної практики. (3) ^a	метастазами меланоми в головний мозок			через 1 рік після завершення дослідження
---	---------------------------------------	--	--	--