

## **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.drz.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**

<b>Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації</b>	
Важливі ідентифіковані ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	- Нефротичний синдром та ниркова недостатність - Увеїт - Сильна фоточутливість/Важка фоточутливість
Важливі потенційні ризики, пов'язані з дабрафенібом (включаючи комбіновану терапію)	- Неспецифічна токсична дія на серце - токсична дія на яєчки - Ембріотоксичність - Ризики в період вагітності та годування груддю
Важливі потенційні ризики, пов'язані тільки з комбінованою терапією дабрафенібом + траметиніб	- Легенева емболія, тромбоз глибоких вен
Відсутня інформація, пов'язана з дабрафенібом	- Відсутня

## II B: Резюме важливих ризиків

**Таблиця 2 Важливий виявлений ризик: Нефротичний синдром та ниркова недостатність**

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	У дослідженнях ювенільної токсичності на щурах спостерігалась нефротоксичність (трубчасті відкладення, збільшення частоти виникнення коркових кіст і трубчастої 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 пірексію, дегідратацію з нефротичною азотемією та/або гіпотонією.

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

**Таблиця 3 Важливий виявлений 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	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.</p>

**Таблиця 4 Важливий виявлений ризик: Сильна фоточутливість/ Важка фоточутливість**

Підтвердження зв'язку ризику з препаратом	<p>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 <math>\geq 100</math> мг/кг (що в <math>&gt; 44</math> разів перевищує клінічну експозицію з урахуванням <math>C_{max}</math>).</p> <p>В постмаркетинговому періоді було виявлено серйозний/тяжкий випадок з доказовим зв'язком на відміну та повторно застосуванням комбінованої терапії дабрафенібом + траметиніб.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Групи ризику не виявлені, вплив сонця є фактором ризику світлочутливості.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.</p>

**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 $\geq 2$ 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 відзначене 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 Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування.  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 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 Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування.  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 «Побічні реакції» 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	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.</p>
------------------------------	---

**Таблиця 9 Важливі потенційні ризики, пов'язані тільки з комбінованою терапією дабрафенібом + 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 дабрафенібом + траметиніб.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику включають анамнез або сімейний анамнез ВТЕ, іммобілізацію, похилий вік (> 60 років), застосування сполук на основі естрогену, нещодавні хірургічні втручання та рак. Тому пацієнти з метастатичною меланою піддаються ризику у зв'язку з характером свого захворювання.
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Додаткові заходи з мінімізації ризику не передбачені.</p>

## 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 дабрафенібуму відсутні.

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

Інші дослідження в рамках плану післяреєстраційної оцінки по відношенню до дабрафенібуму відсутні.