

## **Резюме плану управління ризиками для МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (trametinib)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату МЕКІНІСТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою (далі – МЕКІНІСТ). У ПУРі детально описано, як буде отримано додаткову інформацію про ризики та невизначеності щодо препарату МЕКІНІСТ (відсутню інформацію).

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

Це резюме ПУРу для препарату МЕКІНІСТ 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 МЕКІНІСТ.

### **I. Що це за препарат і для чого він використовується**

Лікарський засіб МЕКІНІСТ показаний для:

#### *Меланома*

Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією гена BRAF V600 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### *Ад'ювантне лікування меланоми*

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначений для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів з меланомою III стадії з мутацією BRAF V600 після повної резекції.

#### *Недрібноклітинний рак легень*

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

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

Додатково ви можете ознайомитися з інформацією щодо оцінки користі препарату МЕКІНІСТ 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/mekinist\\_\(y\\_ЄС\\_лікарський\\_засіб\\_МЕКІНІСТ\\_зареєстровано\\_під\\_назвою\\_Mekinist\)](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mekinist_(y_ЄС_лікарський_засіб_МЕКІНІСТ_зареєстровано_під_назвою_Mekinist)).

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

Важливі ризики препарату МЕКІНІСТ, 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 звичайну діяльність з фармаконагляду.

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

## II.A: Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливі ризики, пов'язані з препаратом МЕКІНІСТ – 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 МЕКІНІСТ. 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	<ul style="list-style-type: none"><li>• Порушення з боку органу зору (наприклад, оклюзія вени сітківки, відшарування пігментного епітелію сітківки),</li><li>• Пневмонія/інтерстиціальне захворювання легень,</li><li>• Гепатобіліарні розлади (наприклад, підвищення рівнів АСТ, АЛТ та печінкова недостатність),</li><li>• Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, коліт, та перфорації шлунково-кишкового тракту).</li></ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"><li>• Порушення фертильності у жінок</li><li>• Токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток,</li><li>• Безпека застосування дітям віком &lt;18 років (включаючи потенційний негативний вплив на дозрівання скелету та статеве дозрівання),</li><li>• Вагітність і ризики при грудному вигодовуванні.</li></ul>
Важливі потенційні ризики, пов'язані лише з комбінованою терапією траметинібом і дабрафенібом	<ul style="list-style-type: none"><li>• Емболія легеневої артерії/тромбоз глибоких вен.</li></ul>
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"><li>• Застосування пацієнтам з порушенням функції серця або серцевою недостатністю класу II, III або IV (згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) з клінічними проявами,</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Безпека застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок,</li> <li>• Безпека застосування пацієнтам з недавнім (протягом 6 місяців) гострим коронарним синдромом, включаючи нестабільну стенокардію, коронарну ангіопластику, стентування або серцеві аритмії (крім синусової аритмії) та рефрактерну на лікування артеріальну гіпертензію (систоличний тиск &gt;140 мм рт. ст. та/або діастолічний тиск &gt;90 мм рт. ст., який не контролюється за допомогою антигіпертензивної терапії)</li> </ul>
--	--

## Частина VI - II B: Резюме важливих ризиків

Важливі ідентифіковані ризики

**Таблиця 2. Важливий ідентифікований ризик - порушення з боку органу зору (наприклад, оклюзія вени сітківки, відшарування пігментного епітелію сітківки)**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	У клінічних дослідженнях траметинібу повідомлялося про такі симптоми як нечіткість зору, зниження гостроти зору та інші реакції з боку органів зору. У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували лікування траметинібом в комбінації з дабрафенібом, також повідомлялося про випадки увеїту та іридоцикліту.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Наразі не виявлено для траметинібу.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи фармаконагляду</b>	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b> Не передбачено.

**Таблиця 3. Важливий ідентифікований ризик - пневмонія/інтерстиціальне захворювання легень**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	У пацієнтів, які отримують лікування траметинібом чи комбінацією траметинібу з дабрафенібом, можуть розвинутися інтерстиціальне захворювання легень або пневмонія. У дослідженні III фази у 2,4% пацієнтів (5/211), які отримували траметиніб у вигляді монотерапії, розвивалися інтерстиціальне захворювання легень або пневмонія. Медіана часу до перших проявів інтерстиціального захворювання легень або пневмонії складала 160 днів (діапазон від 60 до 172 днів).
<b>Фактори та групи ризику</b>	Специфічних ризиків у пацієнтів, які отримували траметиніб, не виявлено. При застосуванні деяких хіміотерапевтичних препаратів (пов'язаних з подією), таких як гемцитабін, у пацієнтів із раком підшлункової залози після попередньої хіміотерапії може спостерігатись пневмонія з більшою частотою виникнення. Неясно, чи має це відношення до траметинібу.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

	<b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b>	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b> Не передбачено.

**Таблиця 4. Важливий ідентифікований ризик - гепатобіліарні розлади (наприклад, підвищення рівнів АСТ, АЛТ та печінкова недостатність)**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	У клінічних дослідженнях траметинібу повідомлялося про побічні реакції з боку печінки. При застосуванні траметинібу у вигляді монотерапії більше 90% таких порушень з боку печінки спостерігалися протягом перших 6 місяців лікування. З-поміж цих побічних реакцій найбільш поширеними були підвищений рівень АЛТ та АСТ, і більшість цих явищ були 1 або 2 ступеня тяжкості. Спостереження за функцією печінки у ході клінічних досліджень здійснювалося кожні чотири тижні. Пацієнтам, які отримують траметиніб у вигляді монотерапії, рекомендовано перевіряти функцію печінки кожні чотири тижні протягом 6 місяців після початку лікування траметинібом. Надалі спостереження за печінкою може бути продовжене, якщо до цього є клінічні показання.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Специфічних факторів ризику, які передбачають можливе підвищення рівня ферментів печінки, не виявлено для пацієнтів, які отримували лікування траметинібом. Пацієнти з метастазами в печінку мають високий ризик розвитку печінкової недостатності.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b>	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b> Не передбачено.

**Таблиця 5. Важливий ідентифікований ризик - порушення з боку шлунково-кишкового тракту (діарея, коліт та перфорації шлунково-кишкового тракту)**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	У пацієнтів, які отримували траметиніб, повідомлялося про випадки коліту та перфорації шлунково-кишкового тракту, у тому числі з летальними наслідками.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Наразі не виявлено для траметинібу.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b>	Не передбачено.

**Важливі потенційні ризики**

**Таблиця 6. Важливий потенційний ризик - порушення фертильності у жінок**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	Перші дослідження на тваринах продемонстрували, що траметиніб може негативно впливати на фертильність як під час прийому препарату, так і після його припинення. Невідомо, чи спостерігатимуться ці ефекти і у людей, оскільки жодних клінічних досліджень за участю людей не проводили, щоб оцінити вплив траметинібу на здатність жінки до зачаття.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Жінки репродуктивного віку.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

**Таблиця 7. Важливий потенційний ризик - токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	У щурів та кроликів, яким вводили траметиніб у вигляді змонотерапії, материнська токсичність та токсичний вплив на розвиток (зменшення маси тіла плода та збільшення амплітуди коливань ступеня окостеніння) спостерігалися при експозиції, яка нижче експозиції, досягнутої у рекомендованій клінічній дозі 2 мг на добу. Крім того, у щурів, яким вводили траметиніб, спостерігалась недостатність фази жовтого тіла, що може вплинути на фертильність самки. Невідомо, чи спостерігались ці ефекти також у людей.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Жінки репродуктивного віку
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Доклінічні дані з безпеки  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

**Таблиця 8. Важливий потенційний ризик - безпека застосування дітям віком <18 років (включаючи потенційний негативний вплив на дозрівання скелету та статеве дозрівання)**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	Дослідження, проведені на молодих тваринах, продемонстрували небажані реакції на траметиніб аналогічні тим, що спостерігалися у дорослих тварин. У молодих щурів після отримання траметинібу у дозі $\geq 0,35$ мг/кг/день (що вдвічі перевищує клінічну експозицію у людини на основі площі під кривою концентрація-час (AUC)) спостерігалось збільшення маси серця без гістопатології.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Діти віком до 18 років.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b>

	Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b>	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b> Номер планів педіатричних досліджень (PIP) дослідження траметинібу: EMEA-001177-PIP01-11 (Післяреєстраційне дослідження з безпеки PASS MEK116540)

**Таблиця 9. Важливий потенційний ризик - Вагітність і ризики при грудному вигодовуванні**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	Дослідження траметинібу на тваринах продемонстрували з репродуктивну токсичність. Невідомо, чи спостерігались ці ефекти у людей.
<b>Фактори та групи ризику</b>	Жінки репродуктивного віку та годуючі матері.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b>	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду</b> Не передбачено

**Важливі потенційні ризики, пов'язані лише з комбінованою терапією траметинібом і дабрафенібом**

**Таблиця 10. Важливий потенційний ризик - емболія легеневої артерії/тромбоз глибоких вен**

<b>Дані, що свідчать про зв'язок ризику лікарським засобом</b>	Під час клінічних досліджень емболія легеневої артерії і тромбоз глибоких вен (PE/DVT) спостерігались у 3% пацієнтів (6/209), які отримували комбіновану терапію траметинібом та дабрафенібом.
<b>Фактори та групи ризику</b>	До факторів ризику відносяться анамнез або сімейний анамнез венозної тромбоемболічної події, імобілізація, похилий вік (> 60 років), пацієнти, які отримують сполуки на основі естрогенів, нещодавно проведені операції та рак. Тому пацієнти з метастатичною меланою мають ризик розвитку цього захворювання.
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.

## Відсутня інформація

Таблиця 11. Відсутня інформація - застосування пацієнтам з порушенням функції серця або серцевою недостатністю класу II, III або IV (згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації) з клінічними проявами

Заходи з ризиків	з мінімізації	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
------------------	---------------	---

Таблиця 12. Відсутня інформація - Безпека застосування пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок

Заходи з ризиків	з мінімізації	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
------------------	---------------	--

Таблиця 13. Відсутня інформація - Безпека застосування пацієнтам з недавнім (протягом 6 місяців) гострим коронарним синдромом, включаючи нестабільну стенокардію, коронарну ангіопластику, стентування або серцеві аритмії (крім синусової аритмії) та рефрактерну на лікування артеріальну гіпертензію (систоличний тиск >140 мм рт. ст. та/або діастолічний тиск >90 мм рт. ст., який не контролюється за допомогою антигіпертензивної терапії)

Заходи з ризиків	з мінімізації	<b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків</b> Розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків</b> Заходи з мінімізації ризиків відсутні.
------------------	---------------	---

## Частина VI - II С: План післяреєстраційної оцінки

### II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб

Жодне з досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення на лікарський засіб або особливим зобов'язанням у відношенні траметинібу.

### II.C.2. Інші дослідження у плані післяреєстраційної оцінки

Не передбачено