

## **ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

### **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КСАЛКОРІ (кризотиніб)**

Цей документ є резюме ПУР для КСАЛКОРІ. Інформація в ПУР містить важливі ризики для КСАЛКОРІ, як можна мінімізувати ці ризики та як отримати додаткову інформацію про ризики для КСАЛКОРІ.

Інструкції для медичного застосування лікарського засобу КСАЛКОРІ надає важливу інформацію для медичних спеціалістів і пацієнтів про те, як слід використовувати препарат КСАЛКОРІ.

Це резюме ПУР для КСАЛКОРІ слід читати в контексті всієї інформації, в тому числі звіт про оцінку і резюме доступною мовою. Всі ці дані є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського препарату (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем безпеки будуть включені в оновлення ПУР для КСАЛКОРІ.

#### **I. Лікарський засіб і для чого він застосовується**

КСАЛКОРІ зареєстрований для

- застосування у складі першої лінії лікування дорослих пацієнтів з ALK-позитивним поширеним НДКРЛ, для лікування дорослих пацієнтів, які вже отримували раніше лікування ALK-позитивного поширеного НДКРЛ, та для лікування дорослих пацієнтів з ROS1-позитивним поширеним НДКРЛ. Містить кризотиніб, як активну речовину, і вводиться пероральним шляхом.
- (запропоновано) для лікування дітей (віком від  $\geq 6$  до  $< 18$  років) з рецидивуючою або системно рефрактерною анапластичною великоклітинною лімфомою (АВКЛ), позитивною на присутність кінази анапластичної лімфоми (ALK).
- (запропоновано) для лікування дітей (віком від  $\geq 6$  до  $< 18$  років) з рецидивуючою або рефрактерною неоперабельною запальною міофіброblastною пухлиною (ЗМП), позитивною на присутність кінази анапластичної лімфоми (ALK).

Додаткову інформацію про оцінку переваг КСАЛКОРІ можна знайти в EPAR лікарського засобу КСАЛКОРІ, у тому числі у резюме доступною мовою на вебсайті ЕМА та на сторінці лікарського препарату КСАЛКОРІ.

#### **II. Ризики, асоційовані із застосуванням лікарського засобу, та заходи мінімізації або подальшого моніторингу ризиків**

Важливі ризики для КСАЛКОРІ разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для того, щоб дізнатись більше про ризики КСАЛКОРІ, наведені нижче.

Заходи з мінімізації потенціальних ризиків, виявлених при застосуванні лікарських засобів, можуть бути наступними:

- Особлива інформація, а саме попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання, в інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовані пацієнтам та медичним спеціалістам.

- Важливі поради на упаковці лікарського засобу.
- Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці вибирається таким чином, щоб забезпечити його правильне використання.
- Правовий статус лікарського препарату — спосіб, яким лікарський препарат призначається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), допоможе мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи складають *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

При застосуванні кризотинібу ці заходи можуть доповнюватись для *додаткової мінімізації ризиків* заходами, згаданими у відповідних описах важливих ризиків, див. нижче.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції безперервно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку ПЗБЛЗ, щоб можна було негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи складають *рутинну діяльність з фармаконагляду*.

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливими ризиками КСАЛКОРІ є ризики, які потребують спеціальних заходів щодо управління ризиками з метою подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб міг застосовуватися безпечно.

Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми безпеки, для яких існує достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням КСАЛКОРІ. Потенційні ризики — це проблеми, щодо яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу є можливим на основі доступних даних, але цей зв'язок ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація — це інформація про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня і потребує збирання (наприклад, при тривалому застосуванні лікарського засобу).

**Таблиця 37. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація**

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Важливі ідентифіковані ризики | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гепатотоксичність</li> <li>• Пневмоніт/ІЛХ</li> <li>• Подовження інтервалу QTc</li> <li>• Брадикардія</li> <li>• Кіста нирки</li> <li>• Перфорація органів шлунково-кишкового тракту<sup>a</sup></li> <li>• Серцева недостатність<sup>b</sup></li> </ul> |
| Важливі потенційні ризики     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Репродуктивна токсичність (включаючи вагітних та годуючих жінок)</li> <li>• Тяжка втрата зору/потенційно загрозлива для зору подія</li> <li>• Токсична дія на кісткову тканину та порушення росту кісток в популяції дітей</li> </ul>                    |
| Відсутня інформація           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Пацієнти, які проходять тривале лікування</li> </ul>   |

ІЛХ = Інтерстиціальна легенева хвороба.

a. Вважається важливим ідентифікованим ризиком в ЄС та Швейцарії.

b. Вважається важливим ідентифікованим ризиком в ЄС, Японії, Швейцарії та інших країнах поза межами США.

## II.B Резюме важливих ризиків

**Таблиця 38. Резюме важливих ризиків**

| <b>Важливий ідентифікований ризик: гепатотоксичність</b>                           |   |
|--|---|
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:  | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |
| Фактори та групи ризику:   | Наразі відсутні відомі групи ризику або фактори ризику розвитку гепатотоксичності у пацієнтів, які отримують кризотиніб. Див. <a href="#">SVII 3.1.1.</a>   |
| Заходи з мінімізації ризиків:  | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u><br>розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u><br>Навчальні матеріали  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: пневмоніт/ інтерстиціальна легенева хвороба</b> |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:  | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |
| Фактори та групи ризику:   | Наразі відсутні відомі групи ризику або фактори ризику розвитку пневмоніту/ інтерстиціальної легеневої хвороби у пацієнтів, які отримують кризотиніб. Фактори, які потенційно можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку пневмоніту/ інтерстиціальної легеневої хвороби при пролонгованому лікуванні кризотинібом включають наявність захворювання легень у анамнезі, попереднє або одночасне лікування препаратами з відомою легеневою токсичністю: антибіотики (нітрофурантоїн, амфотерицин В, міноциклін); засоби хіміотерапії (блеоміцин, метотрексат, циклофосфамід); протиаритмічні засоби (аміодарон), променева терапія, імуносупресія, що призвела до пневмонії (бактеріальної, вірусної, грибової або протозойної), схильність до алергічних захворювань легень, аутоімунні захворювання (СЧВ, ревматоїдний артрит тощо), професійні впливи (дим, пил, силікон, асбест) та інші фактори. Крім того, на збільшення ризику розвитку пневмоніту та додаткове ускладнення діагнозу також може вплинути існуюче злоякісне новоутворення, зокрема карциноматозний лімфангіоз. Див. <a href="#">SVII 3.1.2.</a> |
| Заходи з мінімізації ризиків:  | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u><br>розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u><br>Навчальні матеріали  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: подовження інтервалу QTc</b>                    |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:  | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду   |
| Фактори та групи ризику:   | Специфічних факторів ризику, які можуть спричинити розвиток у пацієнтів симптоматичного подовження інтервалу QTc в результаті лікування кризотинібом, виявлено не було.<br><br>Виходячи з відомих загальних факторів ризику подовження інтервалу QTc, потенційно пов'язані з підвищеним ризиком розвитку подовження інтервалу QTc під час лікування кризотинібом фактори з боку пацієнта можуть включати вже існуючі стани, такі як синдром подовження інтервалу QT, порушення серцевого ритму в анамнезі, порушення водно-електролітного балансу, ішемічна хвороба серця та одночасне застосування лікарських  |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | засобів, які можуть подовжувати інтервал QTc. Див. <a href="#">SVII.3.1.3</a> .  |
| Заходи з мінімізації ризиків: | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u><br>розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакокінетика» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали |

**Таблиця 38. Резюме важливих ризиків**

|   |   |
|---|---|
| <b>Важливий ідентифікований ризик: брадикардія</b>                                  |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |
| Фактори та групи ризику:  | Специфічних груп ризику або факторів ризику, які могли б спричинити розвиток у пацієнтів брадикардії, виявлено не було. Однак, вже наявна брадикардія, дисфункція синусового вузла, порушення атріовентрикулярної провідності, а також одночасний прийом препаратів, які впливають на частоту серцевих скорочень, таких як бета-блокатори та недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, можуть підвищувати ризик розвитку брадикардії. Див. <a href="#">SVII.3.1.4</a> . |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: кіста нирки</b>                                  |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |
| Фактори та групи ризику:  | Не виключено, що пацієнти з вже існуючими нирковими кістами під час прийому кризотинібу мають підвищений ризик розвитку нових (або збільшення існуючих) ниркових кіст. Див. <a href="#">SVII 3.1.5</a> .  |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u><br>розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали   |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: перфорація органів шлунково-кишкового тракту</b> |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |
| Фактори та групи ризику:  | Пацієнти з такими станами в анамнезі, як дивертикуліт, метастази в шлунково-кишковий тракт або одночасне застосування лікарських засобів з доведеним ризиком перфорації ШКТ, схильні до розвитку перфорацій шлунково-кишкового тракту. Див. <a href="#">SVII 3.1.6</a> .  |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u><br>розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали  |
| <b>Важливий ідентифікований ризик: серцева недостатність</b>                        |   |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Фактори та групи ризику: | Однозначних факторів ризику не виявлено. Теоретично можливо, що під час прийому кризотинібу пацієнти з серцевими захворюваннями в анамнезі, факторами ризику серцевої недостатності або з попередньою терапією кардіотоксичними препаратами мають більш високий ризик розвитку шлуночкової дисфункції. Див. <a href="#">SVII 3.1.7</a> . |
|--------------------------|--|

**Таблиця 38. Резюме важливих ризиків**

|   |  |
|---|--|
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали  |
| <b>Важливий потенційний ризик: репродуктивна токсичність (включаючи вагітних та годуючих жінок)</b>             |  |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.   |
| Фактори та групи ризику:  | Фактори ризику та групи ризику включають жінок дітородного віку, вагітних жінок та годуючих жінок. Див. <a href="#">SVII.3.1.8</a> .   |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «Застосування в період вагітності та годування груддю» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали   |
| <b>Важливий потенційний ризик: тяжка втрата зору/потенційно загрозлива для зору подія</b>                       |  |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Усі неклінічні та всі спонсоровані компанією клінічні дослідження; а також повідомлення післяреєстраційного нагляду.   |
| Фактори та групи ризику:  | Групи або фактори ризику, пов'язані з підвищеним ризиком тяжкої втрати зору/потенційної загрози зору після прийому кризотинібу, невідомі. Випадки тяжкої втрати зору були пов'язані з наявністю метастазів у мозок. Див. <a href="#">SVII 3.1.9</a> .  |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</u> розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу<br><br><u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні матеріали<br><br>ДНСП (специфічний для дитячої популяції) |
| <b>Важливий потенційний ризик: токсична дія на кісткову тканину та порушення росту кісток в популяції дітей</b> |  |
| Докази зв'язку ризику з лікарським засобом:   | Доклінічні та неспонсоровані власником реєстраційного посвідчення клінічні дослідження   |
| Фактори та групи ризику:  | Фактори ризику та групи ризику включають пацієнтів дитячого віку. Див. <a href="#">SVII.3.1.10</a> .   |
| Заходи з мінімізації ризиків:   | <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u><br>Відсутні   |

## II.C План післяреєстраційного розвитку

### **П.С.1 Дослідження, обов'язкові для отримання реєстраційного посвідчення**

Наступні дослідження є обов'язковими для отримання реєстраційного посвідчення:  
Відсутні

### **П.С.2 Інші дослідження в Плані післяреєстраційного розвитку**

**Назва дослідження:** Дослідження CRISP ITCC 053 фази 1B застосування кризотинібу в комбінації з іншими засобами або у вигляді монотерапії у пацієнтів дитячого віку з ALK, ROS1 або MET позитивними злоякісними новоутвореннями.

**Мета дослідження:** Оцінити прояви факторів ризику та наслідки пов'язаної з прийомом кризотинібу офтальмологічної токсичності у дітей та підлітків

**Назва дослідження:** Дослідження CRZ-NBALCL (протокол W1218627) фази I/II застосування кризотинібу для лікування рецидивуючої або рефрактерної ALK-позитивної АВКЛ та дослідження фази I цього препарату для лікування рецидивуючої або рефрактерної нейробластоми (Японія).

**Мета дослідження:** Оцінити побічні ефекти у вигляді токсичної дії на кісткову тканину, порушення росту кісток та офтальмологічної токсичності при монотерапії кризотинібом дітей та підлітків.