

## 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 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 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 препарату в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно;

- Рецептурний статус – спосіб, яким препарат 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"> <li>• Захворювання очей, пов'язані із серозною ретинопатією (наприклад, відшарування сітківки)</li> <li>• Дисфункція лівого шлуночка (у тому числі зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і кардіоміопатія)</li> <li>• Рабдоміоліз і підвищення рівня КФК</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	Відсутні
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Безпека у пацієнтів з серцевою недостатністю (у тому числі з застійною серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією на даний час або фракцією викиду лівого шлуночка &lt;50%)</li> </ul>

## II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливі ідентифіковані ризики: <b>Захворювання очей, пов'язані із серозною ретинопатією (наприклад, відшарування сітківки)</b>	
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 ЛЗ КОТЕЛЛІК®. Добре контрольоване рандомізоване клінічне дослідження (дослідження GO28141) показало, що у більшого числа пацієнтів, які отримували лікування ЛЗ 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><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b>  <b>Коротка характеристика лікарського засобу (КХЛЗ)</b>            Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні).            Розділ 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інструкція для медичного застосування:</b>            Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®.            Розділ 4. Підозрювані побічні реакції</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b>            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 <math>\leq 1</math>. Серозну ретинопатію можна коригувати за допомогою переривання лікування, зменшення дози або припинення лікування (див. таблицю 1 у розділі 4.2 КХЛЗ (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції</p>

	<p>для медичного застосування в Україні)). Це належним чином відображено у розділі 4.4 КХЛЗ (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні.

МЕК = MAPK/ERK кіназа

<p><b>Важливі ідентифіковані ризики: Дисфункція лівого шлуночка (у тому числі зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) і кардіоміопатія)</b></p>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>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.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>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.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <p><b>КХЛЗ</b></p> <p>Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p>

	<p>Розділ 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інструкція для медичного застосування:</b></p> <p>Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®.</p> <p>Розділ 4. Підозрювані побічні реакції</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати до початку лікування, 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 (розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b></p> <p>ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b></p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b></p> <p>Відсутні.</p>

Важливі ідентифіковані ризики: <b>Рабдоміоліз і підвищення рівня КФК</b>	
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 +</p>

	<p>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>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Жодного ще не встановлено.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b></p> <p><b><u>КХЛЗ</u></b></p> <p>Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p>Розділ 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b><u>Інструкція для медичного застосування:</u></b></p> <p>Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®.</p> <p>Розділ 4. Підозрювані побічні реакції.</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b></p> <p>Моніторинг рівнів КФК слід здійснювати до початку лікування та щомісячно після початку лікування. Це належним чином відображено у розділах 4.4 та 4.8 КХЛЗ (розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b></p>

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

<p>Відсутня інформація: <b>Безпека у пацієнтів з серцевою недостатністю (у тому числі з застійною серцевою недостатністю, нестабільною стенокардією на даний час або фракцією викиду лівого шлуночка &lt;50%)</b></p>	
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><b>Рутинні повідомлення про ризик:</b> <b><u>КХЛЗ</u></b> Розділ 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні). Розділ 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b><u>Інструкція для медичного застосування:</u></b> Розділ 2. Те, що Вам потрібно знати перед застосуванням ЛЗ КОТЕЛЛІК®.</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати до початку лікування, 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 (розділи «Особливості</p>

	<p>застосування» і «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні).</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> ЛЗ КОТЕЛЛІК® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту.</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні.</p>

## 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

Для ЛЗ КОТЕЛЛІК® дослідження не потрібні.