

ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ГАВРЕТО™ (ПРАЛСЕТИНІБ)

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

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

Це резюме ПУР для ЛЗ ГАВРЕТО 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 ГАВРЕТО.

I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ

Пралсетиніб показаний у якості монотерапії для лікування дорослих пацієнтів із поширеним недрібноклітинним раком легень (НДКРЛ), позитивним на RET-злиття.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ ГАВРЕТО див. у EPAR для ЛЗ ГАВРЕТО, 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 ГАВРЕТО, а також запропоновані заходи для мінімізації цих ризиків та пропоновані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ ГАВРЕТО.

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.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування ЛЗ ГАВРЕТО ще відсутня, ця інформація зазначена нижче у “відсутня інформація”.

II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ ГАВРЕТО – 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 ГАВРЕТО. 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"> • Пневмоніт • Артеріальна гіпертензія • Кровотечі • Підвищення рівня трансаміназ
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> • Ембріофетальна токсичність
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> • Застосування у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки • Взаємодія з іншими лікарськими засобами

II.B РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Важливий ідентифікований ризик: пневмоніт	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Пневмоніт вважається клас-специфічним ефектом інгібіторів тирозинкінази. Явища пневмоніту часто виникали в клінічній програмі розробки пралсетинібу, в загальній популяції безпеки, яка отримувала пралсетиніб по 400 мг один раз в день (10,8%) і в усіх показаннях. Спостережувана частота для пралсетинібу загалом співпадає із такою,

	що очікується при лікуванні інгібіторами тирозинкінази в цій популяції пацієнтів із поширеним раком.
Фактори ризику та групи ризику	На частоту виникнення пневмоніту був виконаний аналіз впливу чотирьох вихідних демографічних змінних (вік, стать, раса та регіон). Отримані результати свідчать, що немає суттєвої відмінності в частоті виникнення пневмоніту за будь-яким оціненим критерієм. Більшість пацієнтів в популяції безпеки мали фактори, що можуть обтяжувати результати щодо виникнення пневмоніту, зокрема пневмоніту в анамнезі, попереднє лікування (до початку лікування пралсетинібом), яке може спричиняти пневмоніт (наприклад, пеметрексед, пембролізумаб, вандетаніб, доцетаксел, осімертиніб), або дистанційну променеви терапію в області грудної клітини/спини/хребта.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ):</p> <p>В розділах 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Пневмоніт/Інтерстиційна хвороба легень» наведені рекомендації щодо управління ризику.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу

Важливий ідентифікований ризик: артеріальна гіпертензія	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Доклінічні дослідження показали, що пралсетиніб в дозах ≥ 25 мг/кг призводили до збільшення артеріального тиску у щурів. Ці дані були підтверджені в клінічних умовах, де 30,8% пацієнтів із загальної популяції безпеки, яка отримувала пралсетиніб в дозі 400 мг один раз в день, мали явища артеріальної гіпертензії (згруповані явища,

	включаючи явища артеріальної гіпертензії та підвищення рівня артеріального тиску); про артеріальну гіпертензію часто повідомлялось при застосуванні за усіма показаннями. Пригнічення рецептору із вбудованим кіназним доменом та VEGFR раніше клінічно асоціювались із артеріальною гіпертензією, а вплив спостерігався при застосуванні багатьох інгібіторів тирозинкінази, у тому числі кабозантиніб, ленватиніб та селперкатиніб.
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні для пралсетинібу фактори ризику не були встановлені.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ): В розділах 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Артеріальна гіпертензія» наведені рекомендації щодо управління ризику.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; VEGFR – рецептор фактору росту судинного ендотелію

Важливий ідентифікований ризик: кровотечі	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Відповідно до даних, отриманих в дослідженні BO42863, спостерігалась тромбоцитопенія, а також тяжкі випадки кровотечі (хоча дуже низької частоти). Чіткий зв'язок ще не встановлений. В мета-аналізі VEGFR-інгібіторів тирозинкінази хімічного походження спостерігалось збільшення ризику розвитку тяжких та фатальних геморагічних явищ у пацієнтів із солідними злоякісними пухлинами. Окрім того, в дослідженнях на тваринах спостерігались ерозії та

	виразкування епітелію шлунково-кишкового тракту, які описані як наслідок інгібування VEGFR.
Фактори ризику та групи ризику	Специфічні для пралсетинібу фактори ризику чи групи ризику не оцінювались. Загалом у пацієнтів із важкими тромбоцитопеніями вищий ризик виникнення кровотеч, у тому числі тяжких кровотеч. Ризик кровотечі може бути вищим і більш значимим у осіб похилого віку та ослаблених пацієнтів, у яких навіть кровотеча 2 ступеню має критичне значення. Окрім того, ризик кровотечі може збільшуватись при супутньому застосуванні антикоагулянтів.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ): В розділах 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Кровотечі» наведені рекомендації щодо управління ризику. Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні.
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні. Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.

КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; VEGFR – рецептор фактору росту судинного ендотелію

Важливий ідентифікований ризик: підвищення рівня трансаміназ	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	В клінічних дослідженнях пралсетинібу було продемонстроване загалом від легкого до помірного, безсимптомне та транзиторне відхилення лабораторних печінкових показників без будь-яких клінічних ознак ураження печінки. Ризик ґрунтується на високій частоті явищ підвищення рівня АСТ/АЛТ, що спостерігались в клінічній програмі розробки пралсетинібу.
Фактори ризику та групи ризику	Супутнє застосування гепатотоксичних лікарських засобів представляє відомий фактор ризику відхилення лабораторних печінкових

	показників. Інші специфічні фактори ризику чи групи ризику не встановлені для пралсетинібу.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ):</p> <p>В розділах 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 4.8 «Побічні реакції» (розділ «Побічні реакції» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Підвищення рівня трансаміназ» наведені рекомендації щодо управління ризику.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Відсутні.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ - аланінамінотрансфераза

Важливий потенційний ризик: ембріофетальна токсичність	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Ембріофетальна токсичність асоціювалась із застосуванням пралсетинібу, і зокрема спостерігались вади розвитку нирок у гризунів у результаті механізму дії і пов'язані із специфічною по відношенню до мішені інгібіцією RET-опосередкованого шляху передачі сигналу.
Фактори ризику та групи ризику	Групою ризику є жінки репродуктивного віку.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ):</p> <p>В розділах 4.4 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.6 «Застосування у період вагітності або годування груддю» (розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» Інструкції для медичного застосування в Україні) та 5.3 «Доклінічні дані безпеки» - «Застосування у жінок репродуктивного віку та у період вагітності» і «Застосування у жінок репродуктивного віку/Контрацепція у жінок та чоловіків» наведені рекомендації щодо управління ризику.</p>

	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Відсутні. Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

КХЛЗ = коротка характеристика лікарського засобу; RET - реаранжирований/перебудований під час трансфекції

<p>Відсутня інформація: безпека у пацієнтів із порушенням функції печінки (помірним або тяжким)</p>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>In vitro пралсетиніб підлягає обмеженому метаболізму в мікосоммах печінки та гепатоцитах в різних видів. In vivo метаболізм [14C]-пралсетинібу в гепатоцитах та мікосоммах печінки мишей, щурів, собак, мавп та людей відбувався шляхом оксидації, дефторування, глюкуронідації та кон'югації із глутатіоном. Екскреція пралсетинібу відбувалась в основному у вигляді незміненої вихідної сполуки через гепатобіліарний шлях із незначним вкладом активної екскреції через епітелій кишечника.</p> <p>Оскільки гепатобіліарна елімінація є основним шляхом екскреції пралсетинібу, порушення функції печінки може призвести до підвищення концентрації пралсетинібу в плазмі крові. В популяційному фармакокінетичному аналізі оральний кліренс пралсетинібу був подібним у 18 суб'єктів із порушенням функції печінки легкого ступеню і у 336 суб'єктів із нормальною функцією печінки. Окрім того, не спостерігалось чіткої тенденції щодо орального кліренсу за маркерами функції печінки (АЛТ, АСТ, альбумін та білірубін). Корекція дози не рекомендується пацієнтам із порушенням функції печінки легкого ступеню. Для пацієнтів із помірним чи тяжким порушенням функції печінки доза не була встановлена і тому застосування пралсетинібу в цих категоріях пацієнтів не рекомендується.</p> <p>Фармакокінетика та безпека пралсетинібу у пацієнтів із помірним чи тяжким порушенням функції печінки не вивчались. Однак, пралсетиніб має керований профіль токсичності і дані, отримані в клінічній програмі розробки, не ідентифікували будь-якої тенденції, яка в мала ризик для пацієнтів із помірним порушенням функції печінки.</p>

Фактори ризику та групи ризику	Не застосовно.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків (КХЛЗ): В розділах 4.2 «Особливості застосування» (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні) і 5.2 «Фармакокінетика» (розділ «Фармакокінетика» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Порушення функції печінки» та «Особливі популяції» наведені рекомендації щодо управління ризиком.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження GR43163 триває.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

Відсутня інформація: взаємодія з іншими лікарськими засобами	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дослідження транспортерів лікарських засобів <i>in vitro</i> свідчать, що пралсетиніб є субстратом Р-гр і тому потенційно супутнє застосування інгібітора Р-гр може призводити до збільшення концентрації пралсетинібу в плазмі крові.
Фактори ризику та групи ризику	Не застосовно.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: В розділах 4.2 «Спосіб застосування та дози» (розділ «Спосіб застосування та дози» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.4 (розділ «Особливості застосування» Інструкції для медичного застосування в Україні), 4.5 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» (розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» Інструкції для медичного застосування в Україні) і 5.2 «Фармакокінетика» (розділ «Фармакокінетика» Інструкції для медичного застосування в Україні) «Модифікація дози при застосуванні із сильним інгібітором цитохрому Р-450 (СYP) 3A4 або комбінованого застосування інгібіторів Р-</p>

	<p>глікопротеїну (P-гр) та сильних інгібіторів СУРЗА4», «Модифікація дози при застосуванні із сильними індукторами СУРЗА4», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії» наведені рекомендації щодо управління ризику.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні.</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Дослідження GP43163 заплановано 05/2021.</p> <p>Див. розділ II.C цього резюме щодо огляду післяреєстраційного плану розробки.</p>

II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ

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

Наступні дослідження є умовами реєстрації лікарського засобу.

Статус дослідження	Обґрунтування та цілі	Термін
Дослідження (ANX) VO42864/AccelerET Легені/BLU-667-2303	<p>Первинною метою є оцінити, чи покращує пралсетиніб виживаність без прогресування порівняно із вибором дослідника режимами протипухлинної терапії, що містять препарат платини, у пацієнтів із поширеним НДКРЛ, позитивним на злиття RET.</p> <p>Як частина вторинних цілей, профіль безпеки та переносимості пралсетинібу будуть вивчатись надалі.</p>	12/2026

II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки

Статус дослідження	Обґрунтування та цілі	Термін
<p>Дослідження GP43162 (дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами)</p> <p>В дослідженні вивчається вплив повторних доз інгібітора P-гр на фармакокінетику пралсетинібу і проінформувати про відповідні стратегії</p>	<p>Оцінити вплив супутнього застосування інгібітора P-гр на ФК однократної дози пралсетинібу.</p> <p>Оцінити безпеку та переносимість однократної дози пралсетинібу в монотерапії та при супутньому застосуванні із інгібітором P-гр.</p>	10/2022

дозування для безпечного супутнього застосування пралсетинібу із інгібіторами P-гр.		
Дослідження GP43163 Дослідження з вивчення фармакокінетики BLU 667 у здорових суб'єктів та суб'єктів із порушенням функції печінки.	Первинною метою є розробити рекомендації з дозування і охарактеризувати фармакокінетику пралсетинібу у пацієнтів із порушенням функції печінки.	09/2024