Заявник
Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед, Англія

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ГЕФІТИНІБ-ВІСТА,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг
(Гефітиніб)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання: ***Місцеворозповсюджений або метастатичний недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ) з активуючими мутаціями РЕФР-ТК (тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту).***

Рак легенів – злоякісне новоутворення, яке поширюється в прилеглі тканини та інші органи. Симптоми: кашель, кровохаркання, втрата ваги, задишка.

У світі рак легенів найчастіше зустрічається серед онкозахворювань. В структурі онкологічної захворюваності та смертності чоловічого населення в Україні посідає перше місце. Більшість випадків раку легенів (85%) класифікуються як недрібноклітинний рак легень (НДКРЛ). Цей тип раку легенів в основному діагностується на більш пізній стадії (місцеворозповсюдженої або метастатичної, коли ракові клітини поширюються від легень на інші частини тіла).

За даними Національного канцер-реєстру, захворюваність на рак легені в Україні у 2016 році дорівнювала 35,5 на 100 тис. населення жіночого населення і (60,9 на 100 тис. чоловічого населення і 13,5 на 100 тис. жіночого населення). Питома вага хворих на рак легенів, які не прожили 1 року з моменту встановлення діагнозу по Україні, 63,3%. П'ять років після встановлення діагнозу живуть 9,4 % хворих. Частіше хворіють чоловіки зрілого та літнього віку.

Фактори ризику: паління (люди, які курять, мають найбільший ризик розвитку раку легенів, що становить 80-85% випадків раку легенів); вплив канцерогенів, спадкова схильність; хронічні захворювання органів дихання.

Супутні захворювання: хронічні хвороби органів дихання; серцево-судинні захворювання; хвороби печінки, нирок.

Лікування: хірургічне, застосування хімічних препаратів, променева терапія.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Гефітиніб є селективним інгібітором білка тирозинкінази рецепторів епідермального фактора росту і ефективним засобом лікування пацієнтів з пухлинами з активуючими мутаціями тирозинкінази РЕФР незалежно від лінії терапії. Клінічно значуща активність у пацієнтів з пухлинами зі встановленою відсутністю мутацій РЕФР не спостерігалася.

Ефективність гефітинібу вивчали в кількох дослідженнях:

Рандомізоване клінічне дослідження III фази першої лінії IPASS проводилося в Азії за участю 1217 пацієнтів із розповсюдженим (стадія IIIB або IV) НДКРЛ, які мали необтяжений анамнез курця або ніколи не палили. За результатами цього дослідження була показана достовірна перевага за показником виживаності без прогресування в групі, що отримувала гефітиніб, відносно групи, що отримувала карбоплатин/паклітаксел. Серед пацієнтів, які мали мутацію РЕФР, ті, хто приймали гефітиніб, жили в середньому 9,5 місяців без погіршення захворювання, порівняно з 6,3 місяцями для тих, хто приймав карбоплатин/паклітаксел.

Показники якості життя відрізняються залежно від статусу мутації РЕФР. При наявності мутації РЕФР значно більше пацієнтів, яких лікували гефітинібом, спостерігали покращення якості життя і полегшення симптомів раку легень у порівнянні з тими, хто отримував карбоплатин/паклітаксел.

Рандомізоване клінічне дослідження фази III INTEREST було проведено за участю 1466 пацієнтів з місцеворозповсюдженим або метастатичним НДКРЛ, які попередньо отримували хіміотерапію на основі платини. У загальній популяції статистично значущої різниці між гефітинібом і доцетакселом щодо загальної виживаності, виживаності без прогресування захворювання і частоти об'єктивної відповіді не спостерігали.
У підгрупі пацієнтів неазійського походження за показником загальної виживаності значущої різниці у показниках між групами гефітинібу і доцетакселу не було відмічено, але пацієнти почували себе краще при лікуванні гефітинібом.
А при оцінці частоти об'єктивної відповіді відмічена значна перевага гефітинібу в підгрупі пацієнтів з мутацією РЕФР.

Неконтрольоване, багатоцентрове дослідження IFUM було проведено з участю пацієнтів європеоїдної раси з НДКРЛ з мутаціями РЕФР, щоб підтвердити аналогічну активність гефітинібу у європеоїдній і азійській популяціях. За дослідницькою оцінкою частота об'єктивної відповіді становила 70%, а виживаність без прогресування захворювання була 9,7 місяця. Ці дані аналогічні тим, про які повідомляли у дослідженні IPASS.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ГЕФІТИНІБ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою**, а саме:

- - *у жінок в період вагітності або годування груддю;*
- - *у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок .*

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо**	**Запобіжні заходи**
Інтерстиціальне захворювання легень(ІЗЛ).	У 1,3% пацієнтів, які отримували гефітиніб, спостерігали ІЗЛ, інколи з гострим початком, а у деяких випадках – з летальним наслідком.	При посиленні симптомів з боку дихальної системи, таких як диспное, кашель і гарячка, слід припинити застосування Гефітинібу-Вісти та негайно обстежити пацієнта. Якщо у пацієнта підтвердиться ІЗЛ, слід припинити застосування Гефітинібу-Вісти та провести відповідне лікування.
Гепатит.	При застосуванні гефітинібу спостерігалися відхилення результатів печінкових проб від норми (включаючи підвищення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, білірубіну), які рідко свідчили про гепатит. У поодиноких випадках повідомляли про	Рекомендовано періодично перевіряти функцію печінки. При легких або помірних змінах функції печінки гефітиніб слід застосовувати з обережністю. Якщо зміни тяжкі, потрібно розглянути

	печінкову недостатність, яка іноді призводила до летального наслідку.	питання про припинення лікування препаратом.
Перфорація шлунково-кишкового тракту.	При застосуванні гефітинібу спостерігалася перфорація шлунково-кишкового тракту. У більшості випадків це пов'язано з іншими відомими факторами ризику, включаючи одночасне застосування стероїдів або НПЗЗ, виразки шлунково-кишкового тракту в анамнезі, вік, паління або метастази у кишечник в ділянці перфорації. Це може траплятися нечасто, тобто до 1 на 100 осіб.	Це відомий ризик при застосуванні гефітинібу, внесений до інструкції для медичного застосування ЛЗ Гефітиніб-Віста.
Взаємодії з лікарськими засобами: взаємодії з індукторами та інгібіторами ізоферменту CYP3A4; взаємодії, опосередковані ізоферментом CYP2D6; взаємодії з лікарськими засобами, які викликають значне стійке підвищення pH шлунка.	Деякі лікарські засоби (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, барбітурати або препарати рослинного походження, що містять звіробій) можуть знизити рівень гефітинібу в крові, оскільки вони активують сполуки, які розщеплюють гефітиніб. Ці препарати не слід приймати разом з гефітинібом. Лікарські засоби, що спричиняють значне стійке підвищення рівня шлункового pH, такі як інгібітори протонної помпи і H2-антагоністи, можуть зменшувати біодоступність і плазмову концентрацію гефітинібу, а отже, знижувати його ефективність. Подібний ефект можуть мати і антациди у разі їх регулярного застосування приблизно в один час з гефітинібом Деякі лікарські засоби (наприклад, кетоконазол, позаконазол, вориконазол, інгібітори протеаз, кларитроміцин, телітроміцин) можуть підвищити рівень гефітинібу в крові, оскільки вони блокують сполуки, які розщеплюють гефітиніб.	Отже, коли починають лікування цими препаратами, лікарі повинні уважно стежити за хворими на побічні реакції.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)**
Геморагічні явища (включаючи шлунково-кишкові кровотечі та пухлинні кровотечі).	Застосування гефітинібу може призвести до епізодів кровотечі, таких як кровотеча з носа або кров у сечі або будь-яка інша кровотеча на місці пухлини.
Цереброваскулярні події	Було виявлено кілька випадків виникнення кровотечі в мозку при випробуванні гефітинібу в клінічних випробуваннях.
Взаємодії з лікарськими засобами:	У деяких пацієнтів, які приймали варфарин одночасно з гефітинібом, повідомляли про випадки зростання

взаємодії з пероральними антикоагулянтами.	міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС) та/або кровотечі. У пацієнтів, які одночасно застосовують варфарин і гефітиніб, слід регулярно перевіряти протромбіновий час (ПЧ) або МНС.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	**Що відомо**
Застосування в період вагітності або годування груддю.	Дані щодо застосування гефітинібу вагітним жінкам відсутні. В експериментах на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. Не слід застосовувати Гефітиніб-Вісту в період вагітності, окрім випадків очевидної необхідності. Невідомо, чи проникає гефітиніб у грудне молоко людини. Гефітиніб і його метаболіти накопичувалися у молоці лактуючих щурів. Гефітиніб протипоказаний жінкам, які годують груддю, тому під час лікування гефітинібом слід припинити годування груддю.
Застосування у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок.	Дані щодо пацієнтів з кліренсом креатиніну ≤20 мл/хв обмежені, тому таким пацієнтам застосовувати препарат слід з обережністю

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.
Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ
Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	**Дата**	**Проблема безпеки**	**Коментар**
01	23.04.19	**Важливі ідентифіковані ризики** *Інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ).* *Гепатит.* *Перфорація шлунково-кишкового тракту.* *Взаємодії з лікарськими засобами: взаємодії з індукторами та інгібіторами ізоферменту*	-

		CYP3A4; взаємодії, опосередковані ізоферментом CYP2D6; взаємодії з лікарськими засобами, які викликають значне стійке підвищення pH шлунка. **Важливі потенційні ризики** *Геморагічні явища (включаючи шлунково-кишкові кровотечі та пухлинні кровотечі).* *Цереброваскулярні події.* *Взаємодії з лікарськими засобами: взаємодії з пероральними антикоагулянтами.* **Відсутня інформація** *Застосування в період вагітності або годування груддю.* *Застосування у пацієнтів з важкими порушеннями функції нирок.*	
1.0	29.01.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	Змін в переліку ризиків не відбулось
1.1	28.05.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	Змін в переліку ризиків не відбулось
1.2	04.09.24	Змін у проблемах з безпеки не було.	Змін в переліку ризиків не відбулось