

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ТАФНАТ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 25 мг МНН – Tenofovir alafenamide**

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Гепатит В – це інфекційне захворювання, спричинене вірусом гепатиту В (ВГВ), що вражає печінку; це різновид вірусного гепатиту, що може спричиняти як гостру, так і хронічну інфекцію. Багато людей не відзначають жодних симптомів первинної інфекції. Гостра інфекція іноді може розвиватися швидко, спричиняючи нудоту, блювання, жовтуватий колір шкіри, втому, темний колір сечі і біль у животі. Такі симптоми часто тривають кілька тижнів, але первинна інфекція рідко спричиняє смерть. До розвитку симптомів може проходити від 30 до 180 діб. Хронічний гепатит В розвивається у 90 % пацієнтів, інфікованих при народженні чи у ранньому віці, і у менше 10 % пацієнтів, інфікованих у віці старше 5 років. Більшість пацієнтів із хронічним захворюванням не відзначає жодних симптомів; проте, врешті решт у них можуть розвинути цироз і рак печінки. Цироз чи рак печінки відзначають близько 25 % пацієнтів із хронічним захворюванням.

Вірус передається через кров чи біологічні рідини. Інфікування при народженні чи у ранньому віці внаслідок контакту з кров'ю інших людей є найчастішим шляхом розповсюдження гепатиту В у зонах високого ризику. У зонах низького ризику найчастішими шляхами інфікування є внутрішньовенне введення наркотиків і статеві зносини. Інші фактори ризику включають роботу у галузі охорони здоров'я, переливання крові, діаліз, проживання з інфікованою особою, мандрівки до країн із високим ризиком розповсюдження інфекції і перебування у спеціалізованих закладах. Татування та акупунктура спричинили значний ріст числа випадків у 1980-их роках, проте, з покращенням методів стерилізації вони стали рідшими. Вірусом гепатиту В не можна заразитися при рукостисканні, спільному користуванні столовими приборами, поцілунках, обіймах, кашлі, чханні чи годуванні груддю. Цю інфекцію можна діагностувати через 30-60 днів після зараження. Зазвичай діагноз підтверджують за допомогою визначення частинок вірусу та антитіл до вірусу у крові. Відомі п'ять основних типів вірусу гепатиту: А, В, С, D і Е.

Починаючи з 1982 р., інфікування стало можливим попередити за допомогою вакцинації. За можливості, Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує проводити вакцинацію у перший день життя. Для повного ефекту пізніше необхідно ввести ще дві чи три дози вакцини. Така вакцина ефективна у 95 % випадків. Станом на 2006 р. у близько 180 країнах світу вакцину вводили у рамках національних програм. Також для попередження інфікування рекомендовано перевіряти на гепатит В усю кров, призначену для трансфузій, і застосовувати презервативи. Лікування первинної інфекції ґрунтується на симптомах пацієнта. Пацієнтам із хронічним захворюванням може бути корисним противірусне лікування на кшталт тенофовіра чи інтерферону, але ці препарати дорогі. При цирозі іноді проводять трансплантацію печінки.

Близько третини населення Землі інфіковано принаймні один раз у житті. Як мінімум 391 мільйонів людей чи 5 % населення Землі страждали на хронічну ВГВ-інфекцію станом на 2017 р. Того року відзначили 145 мільйонів нових випадків гострої ВГВ-інфекції. Понад 750 000 людей щороку помирають від гепатиту В. Близько 300 000 із них помирають від раку печінки. Захворювання найбільш розповсюджене у Південно-Східній Азії (6,2 %) і Африці (6,1 %). Рівень розповсюдження у Європі становить 1,6 %, а у Америці – 0,7 %. Гепатит В раніше називали «сироватковим гепатитом».

За оцінками дослідників приблизно два мільярди людей у всьому світі відзначали ВГВ-інфекцію (спричинену вірусом гепатиту В) раніше чи відзначають її тепер, а 248 мільйонів

людей є хронічними носіями (тобто, демонструють позитивні результати визначення поверхневого антигену HBsAg до гепатиту В). Загальна розповсюдженість HBsAg дорівнює 3,6 %; проте, вона варіюється залежно від географічної зони. Розповсюдженість хронічного ВГВ змінюється у діапазоні від < 2 % у зонах низького ризику (наприклад, Сполучених Штатах, Канаді, Західній Європі) до 2-7 % у зонах середнього ризику (наприклад, у середземноморських країнах, Японії, Центральній Азії, Близькому Сході і частині Південної Америки) та аж до > 8 % у зонах високого ризику (наприклад, у Західній Африці, Південному Судані).

Широкий діапазон розповсюдженості хронічного гепатиту В у різних частинах світу в основному пов'язаний з відмінностями віку інфікування, зворотно пропорційному ризику хронічності. Швидкість прогресії гострої ВГВ-інфекції до хронічної становить приблизно 90 % при перинатальному інфікуванні, 20-50 % при інфікуванні у віці 1-5 років і менше 5 % при інфікуванні у дорослому віці.

## **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

### **Безпека та ефективність препарату Тафнат**

Тенофовіра алафенамід вибрали у якості потенційної терапії ВІЛ і ВГВ через його активність, подібну до активності набагато нижчих плазмових рівнів тенофовіра, і кращу безпеку у порівнянні з безпекою тенофовіра дизопроксил фумарату. Дослідження GS-US320-0101 дозволило отримати попередні свідчення того, що 25 мг тенофовіра алафенаміду можуть швидко спричинити вплив на ВГВ, подібний до впливу 300 мг тенофовіра дизопроксил фумарату, незважаючи на нижчі у 6 разів плазмові рівні тенофовіра. Вибір доз тенофовіра алафенаміду по 25 мг для лікування ВГВ підтверджують і результати двох досліджень фази 3, автори яких порівнювали тенофовіра алафенамід із тенофовіра дизопроксил фумаратом. У популяціях HBeAg-негативних і HBeAg-позитивних пацієнтів нижче зв'язування з 95 % ДІ приблизна відмінність відсоткових часток пацієнтів, які на 48-му тижні сягали рівнів ДНК ВГВ < 29 МО/мл, зменшувалась у попередньо встановлених межах не гіршої ефективності (10 %). У популяції HBeAg-негативних пацієнтів нижче зв'язування з 95 % ДІ зменшувалось на 5 %. У популяції HBeAg-позитивних пацієнтів нижче зв'язування з 95 % ДІ зменшувалось приблизно на 10 % у ході аналізу повної популяції пацієнтів і пацієнтів, які завершили дослідження без порушень протоколу. У обох популяціях тенофовіра алафенамід демонстрував кращий корисний вплив (див. таблицю впливу) на АЛТ, ніж тенофовіра дизопроксил фумарат. Як і порівняльні дослідження фази 3 для препаратів Генвоя і Стриблід за участю ВІЛ-інфікованих пацієнтів, дослідження терапії ВГВ фази 3 свідчили, що тенофовіра алафенамід менше впливав на МЦК та інші маркери ремоделювання кісток, ніж тенофовіра дизопроксил фумарат (див. таблицю впливу). Іншим корисним чинником вважали профіль ниркової безпеки тенофовіра алафенаміду, що видавався кращим за профіль тенофовіра дизопроксил фумарату і свідчив про менший вплив на деякі маркери ниркової і проксимальної тубулярної функції у популяціях пацієнтів із ВІЛ- і ВГВ-інфекцією.

## **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Існує ризик зниження ефективності тенофовіра алафенаміду у дозах 25 мг у разі одночасного призначення з індукторами Р-gp, і Комітет з лікарських засобів погодився з тим, що одночасне застосування таких засобів не рекомендоване. Наразі немає інформації щодо застосування тенофовіра алафенаміду у дозах 25 мг у пацієнтів із комбінованою ВІЛ-/ВГВ-інфекцією, але немає й причин не застосовувати таблетки тенофовіра алафенаміду по 25 мг у комбінації з іншими відповідними противірусними засобами для лікування обох інфекцій. Хоча даних щодо застосування тенофовіра алафенаміду у дозах 25 мг у пацієнтів із

комбінованою ВГВ- і ВГС-інфекцією немає, немає й причин не лікувати цих пацієнтів від ВГС під час їхнього лікування від ВГВ тенофовіра алафенамідом у дозах 25 мг. Брак даних щодо клінічної безпеки та ефективності у пацієнтів з ВГС і ВГД відзначений у КХЛЗ. Що стосується ефективності тенофовіра алафенаміду у популяції HBeAg-позитивних пацієнтів, детальніший аналіз супутніх змінних, пов'язаних із відсутністю вірологічної відповіді, не пояснив відмінностей тенофовіра дизопроксил фумарату, хоча аналіз ситуації на 72-му тижні дозволив припустити, що такі відмінності зменшуються з часом. У дослідженнях фази 3 брало участь дуже мале число чорних пацієнтів (13; 7 для тенофовіра алафенаміду). У цій дуже малій популяції вірологічна відповідь у чорних пацієнтів не зменшувалася порівняно з іншими расовими групами. У ході кожного дослідження відповіді ДНК ВГВ на лікування тенофовіра алафенамідом і тенофовіра дизопроксил фумаратом у білих пацієнтів були подібними у всіх терапевтичних групах. Автори дослідження GS US 320 0108 відзначали подібні відповіді у білих і небілих пацієнтів, але автори дослідження GS US 320 0110 відзначали нижчі вірологічні відповіді у білих пацієнтів з обох груп. Детальніше вивчення даних останнього дослідження показало, що білі пацієнти демонстрували вищі значення кількох факторів, ймовірно пов'язаних із відсутністю вірологічної відповіді на терапію тенофовіра алафенамідом і тенофовіра дизопроксил фумаратом.

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Загострення перебігу гепатиту після лікування	Повідомлялося про випадки загострення гепатиту у пацієнтів, що припинили лікування гепатиту В, як правило, пов'язаної з підвищенням рівня ДНК ВГВ в плазмі крові. У більшості таких випадків пацієнти не потребують лікування, але після припинення лікування гепатиту В можуть розвиватися і важкі загострення, аж до летального кінця.	Після припинення лікування гепатиту В потрібно подальше клінічне і лабораторне спостереження протягом не менше 6 міс., слід з певною періодичністю контролювати показники функції печінки. При необхідності слід відновити лікування гепатиту В.

#### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
1. Передозування тенофовіра внаслідок випадкового одночасного застосування тенофовіра алафенаміду і препаратів, що містять тенофовіра дизопроксил фумарат чи тенофовіра алафенамід	У разі передозування пацієнт повинен знаходитися під наглядом на предмет появи ознак токсичності. Лікування включає загальні підтримувальні заходи, в т.ч. контроль показників життєво важливих функцій і спостереження за клінічним станом пацієнта. Тенофовір ефективно виводиться шляхом гемодіалізу з коефіцієнтом екстракції приблизно 54%. Невідомо, чи виводиться тенофовір за допомогою перитонеального діалізу.
2. Ниркова токсичність	Не можна виключати потенційний ризик нефротоксичності внаслідок тривалої дії низьких

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
	<p>рівнів тенофовіру в результаті введення доз тенофовіру алафенаміду.</p> <p>Рекомендується оцінювати функцію нирок у всіх пацієнтів до або під час початку терапії препаратом Тафнат, а також контролювати її під час терапії у всіх пацієнтів, якщо це клінічно доцільно. Слід розглянути можливість припинення лікування препаратом Тафнат пацієнтам, у яких розвивається клінічно значуще зниження функції нирок або ознаки проксимальної ниркової тубулопатії.</p>
3. Кісткові явища внаслідок потенційної проксимальної ниркової тубулопатії / втрат мінеральної щільності кісток (МЩК)	<p>В обох дослідженнях (дослідження 108 і дослідження 110) тенофовір алафенамід був пов'язаний з невеликим зменшенням мінеральної щільності кістки (МЩК; за даними двоенергетичної рентгенівської денситометрії [DXA] стегна і поперекового відділу хребта) у порівнянні з тенофовіром дизопроксилем через 96 тижнів лікування.</p> <p>У пацієнтів, які продовжували отримувати сліпе лікування після 96-го тижня, середнє відсоткове значення МЩК в кожній групі на 144-му тижні було таким же, як і на 96-му тижні.</p> <p>У відкритій фазі обох досліджень середнє відсоткове значення МЩК з 96-ї по 144-й тиждень у пацієнтів, які продовжували приймати тенофовір алафенамід, склало + 0,4% в поперековому відділі хребта і -0,3% в цілому по стегну в порівнянні з + 2,0% в поперековому відділі хребта і + 0,9% у стегні в цілому у тих, хто перейшов з тенофовіру дизопроксилу на тенофовіру алафенамід на 96 тижні.</p>
4. Реакції з боку очей	<p>Мінімальна інфільтрація мононуклеарних клітин в задній частині судинної оболонки, котра вважається вторинною по відношенню до загального виснаження, спостерігалася у собак, які отримували високі дози тенофовіру алафенаміду, які були в 3,7 і 17 разів вище експозиції тенофовіра алафенаміду і тенофовіру (TFV) відповідно, ніж спостережувані у пацієнтів, яким вводили дозу тенофовіра алафенаміду 25 мг.</p>

#### **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
1. Безпека у дітей віком від 2 до < 12 років	Безпека і ефективність препарату Тафнат у дітей молодше 12 років або з масою тіла менше 35 кг нині не встановлена. Дані відсутні.
2. Безпека у літніх пацієнтів	Немає доступних даних щодо застосування тенофовіра алафенаміду у літніх пацієнтів.

3. Безпека у пацієнтів із комбінованою ВГС-інфекцією	Немає даних про безпеку використання тенофовіру алафенаміду у пацієнтів із комбінованою ВГС-інфекцією
4. Безпека у пацієнтів із комбінованою ВІЛ-інфекцією	До початку терапії тенофовіром алафенаміду усім ВГВ-інфікованим пацієнтам з невідомим статусом ВІЛ-1 слід пропонувати здати тест на наявність антитіл до ВІЛ. Для пацієнтів з поєднаною інфекцією ВГВ та ВІЛ, тенофовіру алафенаміду слід призначати у поєднанні з іншими антиретровірусними препаратами, що забезпечують належне лікування ВІЛ-інфекції
5. Безпека під час вагітності та годування груддю	Дані по застосуванню тенофовіру алафенаміду у вагітних жінок обмежені (менше 300 випадків вагітності) або відсутні. Відомості про те, чи виділяється тенофовіру алафенамід в грудне молоко, відсутні. Проте дослідження на тваринах показали, що тенофовір виділяється в молоко. Інформації про дію тенофовіру на новонароджених/немовлят недостатньо.

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

Всі лікарські засоби супроводжуються інструкціями для медичного застосування, що містять інформацію щодо застосування таких засобів, а також опис ризиків і рекомендації з їх мінімізації. Запобіжні заходи, зазначені у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Для цього лікарського засобу не передбачено жодних додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Не застосовано

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Не застосовується