

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 12,5 мг	Hydrochlorothiazide
Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 25 мг	
Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 50 мг	

### VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

*Набряки (набряковий синдром)* – це накопичення рідини у позаклітинному та позасудинному просторі тканин та органів. Набряки виникають при різних патологічних процесах і станах, включно із загальними та місцевими розладами кровообігу (наприклад, хронічна серцева недостатність), захворюваннями нирок (наприклад, хронічна хвороба нирок) та печінки (хронічна печінкова недостатність), а також іншими розладами регуляції водного обміну.

*Хронічна серцева недостатність (ХСН)* вражає приблизно від 1 % до 2 % дорослого населення розвинених країн у всьому світі та більше 10 % осіб віком від 70 років. Основні фактори ризику розвитку ХСН включають загальні серцево-судинні захворювання (ССЗ), такі як гіпертонія та атеросклеротична хвороба, а також цукровий діабет і ожиріння. Класичними симптомами ХСН є знижена витривалість до фізичного навантаження в зв'язку із задишкою і втомою, а також затримка рідини, що може призвести до переповнення кров'ю легенів, внутрішніх органів і периферичного набряку.

ХСН є загальним серцево-судинним захворюванням у всьому світі, яке, за оцінкою, шкодить здоров'ю 23 мільйонів людей. ХСН найпоширеніша серед людей похилого віку й очікується, що її поширеність зростатиме зі старінням населення у всьому світі. У більшості регіонів світу середній вік пацієнтів із ХСН становить  $\geq 60$  років. Показник виживання від ХСН залишається гнітючим. Загалом майже половина пацієнтів із ХСН помирає протягом 5 років від моменту встановлення діагнозу.

*Хронічна хвороба нирок (ХХН)* тісно пов'язана з ССЗ, обидві категорії захворювань мають спільні ризики, такі як гіпертонія та діабет. Наявність артеріальної гіпертензії та цукрового діабету може призвести до зниження функції нирок, а зниження функції нирок сприяє розвитку гіпертензії.

Поширеність ХХН у світі становить від 8 % до 16 % і приблизно 10 % – в західних країнах. У всьому світі ХХН недостатньо розпізнана, навіть у розвинених країнах. За даними дослідження, проведеного у 12 країнах (Бангладеш, Болівія, Боснія та Герцеговина, Китай, Єгипет, Грузія, Індія, Іран, Молдова, Монголія, Непал та Нігерія) із загальною кількістю 75058 учасників, поширеність ХХН серед дорослих була досить високою: 14,3 % у загальній популяції, 36,1 % – у групах високого ризику (АГ, ЦД, ССЗ).

*Набряки*, а саме набряково-асцитичний синдром – складова частина симптомокомплексу, який супроводжує *хронічну печінкову недостатність (ХПН)*. Головною причиною ХПН є *цироз печінки*, що виникає внаслідок різних причин (хронічне вживання алкоголю, порушення прохідності жовчовивідних шляхів, спадкові метаболічні порушення, хронічний гепатит вірусної етіології, неалкогольна жирова хвороба печінки). За даними ВООЗ, цироз печінки є причиною 1,8 % всіх смертей у Європі. Приблизно 0,1 % європейського населення страждає на ЦП, що відповідає 14–26 новим випадкам на 100 тис. населення / рік, або 170 тис. летальним випадкам / рік. За даними Державної служби статистики України, у 2015 р. зареєстровано 47857

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Тіурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 12,5 мг
		Тіурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 25 мг
		Тіурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 50 мг

випадків захворювань на ЦП (131,8 на 100 000 населення). При цьому серед населення працездатного віку зареєстровано 27 797 випадків захворювань на ЦП (111,6 на 100 000 населення). У популяції чоловіків (18 років і старше) цей показник становив 29 154 випадки (183,7 на 100 000 населення), серед жінок – 18 703 випадки (97 на 100 000 населення).

*Артеріальна гіпертензія (АГ)* – це найбільш поширене неінфекційне захворювання на Землі, що значною мірою визначає високу смертність осіб працездатного віку та інвалідність від серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань. Від АГ страждає близько 25 % дорослого населення світу, поширеність, за прогнозами, у 2025 році зросте до 1,5 млрд осіб, а 7,6 млн передчасних смертей (близько 13,5 % від загального числа), 54 % інсультів і 47 % подій, викликаних ішемічною хворобою серця, виникає внаслідок високого артеріального тиску.

За офіційними даними *Центру медичної статистики МОЗ, в Україні* у 2015 році зареєстровано 10 450 502 випадки захворювання на АГ усіх форм серед дорослого населення. Поширеність АГ серед жителів міст становить 30 %, у сільській місцевості – 36 %. Поширеність АГ в осіб пенсійного віку перевищує середній показник в 1,8 рази і становить 60 014,7 на 100 тис. населення. Наявність АГ підвищує ризик загальної смертності: у чоловіків в 4,5 рази, у жінок – в 2 рази.

## VI.2.2 Резюме результатів лікування

### *Набряки.*

Ефективність *гідрохлортіазиду* (ГХТЗ; у дозі від 25 до 50 мг на добу) було оцінено у клінічному дослідженні (КД) із залученням 83 пацієнтів із ХСН, які вже отримували лікування іншим сечогінним препаратом – фуросемідом. Зокрема, було встановлено, що додавання ГХТЗ сприяло статистично значимому зростанню діурезу (кількості сечі) на 44 %.

В іншому КД було оцінено три види терапії (ГХТЗ, фуросемід та їх сумісне застосування) у пацієнтів із ХНН та супутньою артеріальною гіпертензією (АГ) щодо їхньої ефективності у виведенні із сечею надлишку натрію та хлоридів (чинники, що погіршують перебіг АГ у пацієнтів із ХНН). Результати дослідження показали, що монотерапія ГХТЗ має виражений терапевтичний ефект, а саме: виведення натрію та хлоридів із сечею статистично значимо зросло на 49 % та 67 % відповідно. Додавання фуросеміду не сприяло посиленню ефективності. За ступенем впливу на артеріальний тиск показники ефективності ГХТЗ, фуросеміду та їх сумісного застосування були співставними.

Ще в одному КД із залученням 23 пацієнтів із ХНН було оцінено вплив ГХТЗ (12,5 мг на добу) сумісно із валсартаном (80 мг на добу) на функціональну активність нирки щодо виведення та зворотного всмоктування іонів натрію (гломеруло-тубулярний баланс натрію). Отримані результати продемонстрували, що комбінована терапія (ГХТЗ + валсартан) мала позитивний вплив на функціонування нирки (знижувала канальцеве навантаження та реабсорбцію натрію у нирках), не впливаючи при цьому на загальну кількість натрію, виведеного із сечею за добу.

Ефективність ГХТЗ (у комбінації із лозартаном) щодо протеїнурії (виведення білка із сечею) та підвищеного артеріального тиску (АТ) було оцінено у КД із залученням 60 пацієнтів із ХНН 3-ї стадії. Результати дослідження продемонстрували, що через 24 тижні терапії у групі комбінованої терапії більш суттєво зменшилося як виведення білку із сечею, так і показники АТ (порівняно з вихідними показниками та значеннями у контрольній групі).

### *Артеріальна гіпертензія.*

Ефективність ГХТЗ (у дозах 12,5 мг, 25 мг та 50 мг) щодо зниження АТ, порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту,

блокаторами ангіотензинових рецепторів, бета-блокаторами та антагоністами кальцію), було оцінено в метааналізі 19 рандомізованих КД. Оцінювали вплив гіпотензивних препаратів, включно з ГХТЗ, протягом 24-годинного періоду. Результати метааналізу продемонстрували, що із трьох дозувань ГХТЗ найбільш ефективною була доза 50 мг на добу (систоличний та діастолічний тиск знижувалися на 12,0 та 5,4 мм рт. ст. відповідно), причому клінічний ефект препарату у цьому дозуванні був співставним з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами (ЛЗ).

В іншому метааналізі 60 рандомізованих КД порівнювалась ефективність 8-тижневої монотерапії тiazидними діуретиками щодо зниження АТ за участі 11 282 пацієнтів (середній вік 55 років) з первинною АГ (середній рівень АТ до лікування становив 158/99 мм рт.ст.). Результати метааналізу продемонстрували, що гіпотензивний ефект ГХТЗ є дозозалежним (ступінь зниження АТ прямо корелювала із дозою). Зокрема, зниження систолічного АТ / діастолічного АТ для добових доз гідрохлортiazиду 6,25 мг, 12,5 мг, 25 мг та 50 мг/добу становило в середньому 4/2 мм рт.ст., 6/3 мм рт.ст., 8/3 мм рт.ст. та 11/5 мм рт.ст. відповідно.

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

Немає достатньої кількості даних щодо ефективності лікування ГХТЗ у жінок які годують грудьми та у дітей.

### **VI.2.4 Резюме проблем безпеки.**

## **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Відсутні.

## **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Відсуті.

## **ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

Відсутня.

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

Всі види дозування ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup> мають інструкцію для медичного застосування (ІМЗ), що містить інформацію про застосування ЛЗ, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати не мають додаткових заходів із мінімізації ризиків.

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup> у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup> за власною ініціативою.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 12,5 мг
		Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 25 мг
		Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 50 мг

#### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками (ПУР).

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
0.1	04/05/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення електролітного балансу.</li> <li>Фетотоксичність.</li> <li>Загострення/активація системного червоного вовчака.</li> <li>Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення функції нирок.</li> <li>Порушення функції печінки.</li> </ol> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>Безпека застосування у дітей.</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 25 мг, був сформований заявником в рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації плану управління ризиками (ПУР) інформації з безпеки застосування ГХТЗ.
0.1	04/05/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення електролітного балансу.</li> <li>Фетотоксичність.</li> <li>Загострення/активація системного червоного вовчака.</li> <li>Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення функції нирок.</li> <li>Порушення функції печінки.</li> </ol> <p><b>Відсутня інформація.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>Безпека застосування у дітей.</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 12,5 мг та ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 50 мг був сформований заявником в рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації ПУР інформації з безпеки застосування ГХТЗ.
0.2	27/08/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення електролітного балансу.</li> <li>Фетотоксичність.</li> <li>Загострення/активація системного червоного вовчака.</li> <li>Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Порушення функції нирок.</li> <li>Порушення функції печінки.</li> </ol>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 25 мг, не змінювався.  Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із

		<p><b>Відсутня інформація:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>2. Безпека застосування у дітей.</li> </ol>	<p>необхідністю внесення змін в проєкт ІМЗ.</p> <p>Зміни внесенні у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
0.2	27/08/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Порушення електролітного балансу.</li> <li>2. Фетотоксичність.</li> <li>3. Загострення/активація системного червоного вовчака.</li> <li>4. Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Порушення функції нирок.</li> <li>2. Порушення функції печінки.</li> </ol> <p><b>Важлива відсутня інформація:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>2. Безпека застосування у дітей.</li> </ol>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс®, таблетки по 12,5 мг та ЛЗ Тиурекс®, таблетки по 50 мг не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено під час процедури реєстрації у зв'язку із необхідністю внесення змін в проєкт ІМЗ.</p> <p>Зміни внесенні у відповідні частини та додатки ПУР.</p>
1.0	10/12/2020	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Порушення електролітного балансу.</li> <li>2. Фетотоксичність.</li> <li>3. Загострення/активація системного червоного вовчака.</li> <li>4. Немеланомний рак шкіри (базальноклітинна карцинома, плоскоклітинна карцинома).</li> </ol> <p><b>Важливі потенційні ризики:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Порушення функції нирок.</li> <li>2. Порушення функції печінки.</li> </ol> <p><b>Важлива відсутня інформація:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Безпека застосування у жінок, які годують грудьми.</li> <li>2. Безпека застосування у дітей.</li> </ol>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс®, таблетки по 12,5 мг; ЛЗ Тиурекс®, таблетки по 25 мг та ЛЗ Тиурекс®, таблетки по 50 мг не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у зв'язку із отриманням реєстраційних посвідчень та, відповідно, набуттям чинності ІМЗ препаратів.</p>

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 2.2	Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 12,5 мг
		Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 25 мг
		Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки, по 50 мг

			Версію ПУР було схвалено Наказом МОЗ України № 2854 від 10.12.2020.
2.0	31/10/2021	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 12,5 мг; ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 25 мг та ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 50 мг був змінений на заключення <i>HaRP Peer Review Group</i> (30.09.2021) щодо вилучення із специфікації з безпеки усіх важливих ризиків.</p> <p>Зміни до ПУР були внесені у відповідні розділи та додатки.</p>
2.1	06/05/2022	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також важливої відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 12,5 мг; ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 25 мг та ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 50 мг не змінювався.</p> <p>Версія ПУР була оновлена у зв'язку із зміною заявника ЛЗ та оновлення даних щодо їх післяреєстраційного застосування.</p>
2.2	23/11/2021	<p><b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні.</p> <p><b>Важливі потенційні ризики.</b></p>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої

		Відсутні. <b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.	інформації для ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 12,5 мг; ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 25 мг та ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 50 мг не змінювався.  Оновлення версії ПУР зроблено в рамках процедури внесення змін в реєстраційні матеріали (ІМЗ/ПУР) ЛЗ у зв'язку з виявленням нової інформації з безпеки застосування ГХТЗ*  Примітка. *Джерела нової інформації з безпеки застосування ГХТЗ: — СРС референтного (оригінального) лікарського засобу <b>Esidrex, tablets, 25 mg</b> Laboratoires Juvisé Pharmaceuticals ; — рішення ЕМА від 30.08.2021 щодо необхідності заявникам оновити інформацію з безпеки застосування ГХТЗ ( <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-30-august-2-september-2021_en.pdf</a> ).  Зміни внесенні у відповідні частини та додатки ПУР.
2.3	31/01/2023	<b>Важливі ідентифіковані ризики.</b> Відсутні. <b>Важливі потенційні ризики.</b> Відсутні. <b>Відсутня інформація.</b> Відсутня.	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 12,5 мг; ЛЗ Тиурекс <sup>®</sup> , таблетки по 25 мг

			<p>та ЛЗ Тиурекс<sup>®</sup>, таблетки по 50 мг не змінювався.</p> <p>Оновлення версії ПУР зроблено в рамках процедури внесення змін в реєстраційні матеріали (ІМЗ/ПУР) ЛЗ у зв'язку із необхідністю доповнити проєкт оновленої ІМЗ.</p> <p>Зміни внесенні у відповідні частини та додатки ПУР.</p> <p>Версію ПУР було схвалено Наказом МОЗ України № 773 від 25.04.2023.</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------