

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ПРЕПАРАТУ ВІРЕАД (ТЕНОФОВІРУ ДИЗОПРОКСИЛУ ФУМАРАТ) версія 25.0

Наведено резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Віреад. У ПУР детально описано важливі ризики застосування препарату Віреад, як можна ці ризики звести до мінімуму і яким способом буде отримано більше інформації про ризики та невідомі аспекти (інформація про них відсутня) застосування препарату Віреад.

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) препарату Віреад надає медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як треба застосовувати Віреад.

Це резюме ПУР для препарату Віреад слід розглядати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про експертну оцінку та резюме, написаному доступною простою мовою, що входять до складу Європейського публічного звіту з оцінки лікарських засобів (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до існуючих проблем будуть внесені в оновлення ПУР для препарату Віреад.

#### **I. Лікарський засіб та його призначення**

Віреад затверджений для лікування пацієнтів віком від 2 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1), вірусом, через який розвивається синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Віреад застосовується в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування ВІЛ. У дітей та підлітків його можна застосовувати тим особам, які не можуть отримувати лікування іншими нуклеоз(т)идними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) першої лінії (повний перелік показань наведений у інструкції для медичного застосування (ІМЗ) для препарату Віреад).

Віреад також застосовується для лікування хронічного (тривалого) вірусного гепатиту В (ВГВ) у пацієнтів віком від 2 років із пошкодженням печінки, але у яких печінка все ще працює в належний спосіб (компенсоване захворювання печінки). У дорослих препарат також може застосовуватися в пацієнтів із пошкодженням печінки, у яких печінка не працює в належний спосіб (декомпенсоване захворюванням печінки) та в тих пацієнтів, у яких не досягається відповідь на лікування ламівудином (інший лікарський засіб, який застосовується для лікування хронічної інфекції ВГВ) (повний перелік показань наведений у інструкції для медичного застосування (ІМЗ) для препарату Віреад).

Віреад містить тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) як діючу речовину та приймається перорально.

Більш детальну інформацію про оцінку користі препарату Віреад можна знайти в Європейському публічному звіті з оцінки лікарських засобів (EPAR) лікарського засобу Віреад, включно з резюме, викладеним доступною мовою, доступними на вебсайті Європейського агентства з лікарських (ЕМА), на вебсторінці лікарського засобу: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human\\_med\\_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000419/human_med_001144.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

## **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики препарату Віреад, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання більш детальної інформації про ризики препарату Віреад, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад, застереження, запобіжні заходи та поради стосовно правильного застосування в Інструкції для медичного застосування, призначеній для пацієнтів та працівників охорони здоров'я.
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу.
- Затверджений розмір упаковки — кількість препарату в упаковці вибрана таким чином, щоб переконатися в тому, що препарат застосовується правильно.
- Категорія відпуску препарату — те, як препарат постачається широкому загалу (наприклад, за рецептом чи без), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Що стосується препарату Віреад, ці заходи вживаються разом із додатковими заходами з мінімізації ризиків, зазначеними нижче у відповідних розділах щодо важливих ризиків.

Додатково до цих заходів постійно збирають інформацію про небажані реакції та регулярно аналізують її, включно з оцінкою Регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу (РОЗБ), таким чином, щоб за необхідності можна було вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять рутинну діяльність із фармаконагляду.

Якщо досі немає важливої інформації, яка могла б вплинути на безпечне застосування препарату Віреад, це зазначено нижче, у розділі «Відсутня інформація».

### **II.A. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливі ризики для препарату Віреад — це ризики, які потребують спеціальних заходів із управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо зв'язку яких із застосуванням препарату Віреад існує достатньо доказів. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація — це інформація про безпеку лікарського препарату, яка відсутня на цей час і її необхідно зібрати (наприклад щодо довготривалого застосування лікарського засобу).

**Таблиця частини VI.4. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	Нефротоксичність
	Ускладнення з боку кісток через проксимальну ниркову тубулопатію/втрату мінеральної щільності кісткової тканини
<b>Важливі потенційні ризики</b>	Немає
<b>Відсутня інформація</b>	Безпека тривалого лікування дітей, інфікованих вірусом гепатиту В, віком від 2 до < 12 років
	Безпека застосування в період вагітності та годування груддю
	Безпека у пацієнтів з порушенням функції нирок

**II.B. Резюме важливих ризиків**

Препарат Віреад є препаратом, що відпускається за рецептом у Європейському Союзі (ЄС), а терапія препаратом Віреад має призначатися лікарем, який має досвід ведення пацієнтів із ВІЛ-інфекцією та/або лікування хронічного гепатиту В (як описано у розділі *Спосіб застосування та дози* інструкції для медичного застосування).

**Таблиця частини VI.5. Резюме важливого(-их) ризику(-ів) та відсутньої інформації**

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	<b>Нефротоксичність</b>
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Після застосування TDF у ході клінічних випробувань та в умовах післяреєстраційного застосування повідомлялося про ниркову недостатність, порушення функції нирок, підвищений рівень креатиніну в крові, низький рівень фосфатів в крові (гіпофосфатемія) та пошкодження клітин канальців нирок (проксимальна ниркова тубулопатія [включно з синдромом Фанконі]).
Чинники та групи ризику	До чинників ризику ниркових ускладнень належить прогресуюча стадія ВІЛ (низька кількість CD4 на початку лікування), низька маса тіла, старший вік, порушення функції нирок до початку терапії, застосування інших препаратів, що пошкоджують нирки, підвищений артеріальний тиск, а також інфікування гепатитом С.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділи <i>Особливості застосування</i> , <i>Спосіб застосування та дози</i> , <i>Побічні реакції</i> ІМЗ. <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування</i> : Рекомендація щодо моніторингу функції нирок та інструкції стосовно того, коли призупиняти чи скасовувати застосування TDF Розділ 4.4 КХЛЗ: Настанова щодо того, що в дітей рекомендується застосовувати багатобічний підхід, щоб достатньою мірою оцінити співвідношення користь/ризик лікування, прийняти рішення про належний моніторинг та розглянути необхідність застосування підтримувальної терапії <u>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</u> Навчальні настанови для медичних працівників для лікарів дітей, інфікованих ВІЛ-1 або ВГВ

Додаткова діяльність з фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> Дослідження безпеки у репрезентативній вибірці підлітків, інфікованих ВГВ, у післяреєстраційному періоді (GS-EU-174-1403) Контроль зворотності ниркової тубулопатії в клінічних дослідженнях Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.
<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	<b>Ускладнення з боку кісток через проксимальну ниркову тубулопатію/втрату мінеральної щільності кісткової тканини</b>
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Під час застосування препарату в післяреєстраційний період повідомлялося про рідкісні випадки пошкодження клітин каналців нирок, пов'язані з застосуванням TDF, що призводило до розм'якшення кісток (остеомаляції) з болем в кістках, а іноді й до переломів. Стоншення кісток (зменшення мінеральної щільності кістки [МЩК]) спостерігалось у пацієнтів, які отримували TDF під час клінічних випробувань. Проте клінічне значення є невідомим, оскільки не спостерігалось збільшення частоти випадків переломів.
Чинники та групи ризику	Відомо, що ВІЛ-інфекція пов'язана з ураженням кісток. Відомо, що зменшення МЩК та порушення метаболізму кальцію пов'язані з цирозом печінки. Ряд невеликих досліджень показали, що у людей із цирозом печінки на тлі вірусного гепатиту В або гепатиту С зменшується МЩК, а зменшення МЩК корелює з тяжкістю захворювання печінки.
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділи <i>Особливості застосування, Побічні реакції</i> ІМЗ. <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування</i> : Інструкції стосовно дій, яких необхідно вжити, якщо є підозра на патологічні зміни у кістках Настанова щодо того, що в дітей рекомендується застосовувати багатобічний підхід, щоб достатньою мірою оцінити співвідношення користь/ризик лікування, прийняти рішення про належний моніторинг та розглянути необхідність застосування підтримувальної терапії
Додаткова діяльність з фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> Клінічне дослідження за участю дітей, інфікованих вірусом гепатиту В, віком від 2 до < 12 років (GS-US-174-0144) Дослідження безпеки у репрезентативній вибірці підлітків, інфікованих ВГВ, у післяреєстраційному періоді (GS-EU-174-1403) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.
<b>Відсутня інформація</b>	<b>Безпека тривалого лікування дітей, інфікованих вірусом гепатиту В, віком від 2 до &lt; 12 років</b>
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> розділ <i>Особливості застосування, Спосіб застосування та дози</i> ІМЗ
Додаткова діяльність з фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> Клінічне дослідження за участю дітей, інфікованих вірусом гепатиту В, віком від 2 до < 12 років (GS-US-174-0144) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.
<b>Відсутня інформація</b>	<b>Безпека застосування в період вагітності та годування груддю</b>

Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> розділ <i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i> ІМЗ
Додаткова діяльність з фармаконагляду	<u>Додаткова діяльність з фармаконагляду:</u> Реєстр випадків застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <b>II.C</b> цього резюме.
<b>Відсутня інформація</b>	<b>Безпека у пацієнтів з порушенням функції нирок</b>
Заходи з мінімізації ризиків	<u>Рутинне повідомлення про ризик:</u> Розділ <i>Особливості застосування, Спосіб застосування та дози, Побічні реакції, та Фармакокінетика</i> ІМЗ. <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування</i> : Рекомендація щодо коригування дози та ретельного моніторингу функції нирок, якщо TDF застосовується в дорослих пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв (КХЛЗ для препарату Віреад, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 245 мг та Віреад, гранули, по 33 мг/г). TDF не рекомендується застосовувати в дітей із порушенням функції нирок.

**II.C. План розвитку у післяреєстраційному періоді****II.C.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Немає досліджень, що були б умовою отримання реєстраційного посвідчення чи були б специфічним зобов'язанням для препарату Віреад.

**II.C.2. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді****Таблиця частини VI.6. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді**

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
GS-US-174-0144 Рандомізоване, подвійне сліпе дослідження противірусної ефективності, безпеки та переносимості тенофовіру дизопроксилу фумарату у порівнянні з плацебо у дітей з хронічним гепатитом В	<u>Цілі:</u> Оцінити противірусну ефективність, безпеку та переносимість TDF у порівнянні з плацебо у дітей з хронічним вірусним гепатитом В <u>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</u> Важливий ідентифікований ризик: Ускладнення з боку кісток через проксимальну ниркову тубулопатію/втрату МЩК Відсутня інформація: Безпека тривалого лікування дітей, інфікованих вірусом гепатиту В, віком від 2 до < 12 років
Реєстр випадків застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності	<u>Цілі:</u> Зібрати дані про ризик розвитку вроджених вад розвитку у дітей пацієнток, які приймали TDF під час вагітності <u>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</u> Відсутня інформація: Безпека застосування в

	період вагітності та годування груддю
Контроль зворотності ниркової тубулопатії в клінічних дослідженнях	Зібрати інформацію щодо зворотності ниркової тубулопатії після припинення терапії TDF у дорослих та дітей