

## **ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ПРЕПАРАТУ ТРУВАДА (ЕМТРИЦИТАБІН/ТЕНОФОВІРУ ДИЗОПРОКСИЛУ ФУМАРАТ), версія 18.0**

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

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) надає медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати препарат Трувада.

Це резюме ПУР для препарату Трувада слід читати в контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про результати оцінки та його резюме, викладеним доступною мовою, що є частиною Європейського звіту з оцінки лікарського засобу (ЕРАР).

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

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

Препарат Трувада зареєстрований для застосування у комбінованій антиретровірусній терапії для лікування дорослих, інфікованих вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1), та для лікування підлітків, інфікованих ВІЛ-1, з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) або токсичністю, що виключає використання препаратів першої лінії. Препарат Трувада також призначається у комбінації з практиками безпечного сексу для доконтактної профілактики (ДКП) для зменшення ризику зараження ВІЛ-1 статевим шляхом у дорослих та підлітків з високим ризиком зараження (повний перелік показань наведений у КХЛЗ). Препарат містить емтрицитабін (FTC) та тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) як діючі речовини. Препарат призначений для прийому всередину.

Більш детальну інформацію про оцінку користі препарату Трувада можна знайти в Європейському публічному звіті з оцінки лікарських засобів (ЕРАР) лікарського засобу Трувада, 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/000594/human\\_med\\_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000594/human_med_001113.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

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

Важливі ризики препарату Трувада, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання більш детальної інформації про ризики препарату Трувада, 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, призначених 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 Трувада, 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 Трувада, це зазначено нижче, у розділі «Відсутня інформація».

#### **П.А. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливі ризики застосування препарату Трувада — це ризики, що потребують спеціальних заходів із управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику з метою безпечного застосування препарату. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо зв'язку яких із застосуванням препарату Трувада 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.1. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	Зараження ВІЛ-1, включно з інфекцією, спричиненою недотриманням режиму лікування (показання — доконтактна профілактика [ДКП]) (TVD)
	Розвиток резистентності у пацієнтів з невпізною або гострою інфекцією ВІЛ-1 (ДКП) (TVD)
	Нефротоксичність (TDF)
<b>Важливі потенційні ризики</b>	Кісткові ускладнення через проксимальну ниркову тубулопатію/втрату мінеральної щільності кісток (TDF)
<b>Відсутня інформація</b>	Немає
<b>Відсутня інформація</b>	Безпека застосування в період вагітності та годування груддю (TDF)

## II.B. Резюме важливих ризиків

Таблиця частини VI.2. Резюме важливого(-их) ризику(-ів) та відсутньої інформації

Важливий ідентифікований ризик	Зараження ВІЛ-1, включно з інфекцією, спричиненою недотриманням режиму лікування (показання – ДКП)
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Нечасто повідомлялося про зараження ВІЛ-1 при застосуванні препарату Трувада для показання ДКП у клінічних дослідженнях, в умовах післяреєстраційного застосування та в літературі, і це було пов'язано з недотриманням режиму лікування.
Чинники та групи ризику	Пацієнти з недотриманням режиму лікування.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ ІМЗ: <i>Особливості застосування, Спосіб застосування та дози</i> <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування</i> : Попередження про те, що пацієнтам, не інфікованим ВІЛ-1, слід часто нагадувати, щоб вони суворо дотримувалися рекомендованого щоденного режиму застосування препарату Трувада. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Навчальна програма для осіб, які призначають препарат Трувада для показання ДКП.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Когортне дослідження методом випадок-контроль препарату Трувада для ДКП (GS-US-276-0104) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі II.C цього резюме.
Важливий ідентифікований ризик	Розвиток резистентності у пацієнтів з невідомою або гострою інфекцією ВІЛ-1 (показання – ДКП)
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Нечасто повідомлялося про розвиток резистентності у пацієнтів з невідомою або гострою інфекцією ВІЛ-1 при застосуванні препарату Трувада для показання ДКП у клінічних дослідженнях, в умовах післяреєстраційного застосування та в літературі.
Чинники та групи ризику	Пацієнти з невідомою інфекцією ВІЛ-1, що застосовують препарат Трувада для показання ДКП.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ ІМЗ <i>Противопоказання, Особливості застосування</i> <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування</i> : Попередження щодо необхідності підтвердження, що пацієнти є ВІЛ-негативними, перед початком лікування препаратом Трувада та потім через доволі часті інтервали (наприклад, принаймні кожні 3 місяці) під час застосування препарату Трувада для ДКП. <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Навчальна програма для осіб, які призначають препарат Трувада для показання ДКП.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Когортне дослідження методом випадок-контроль препарату Трувада для ДКП (GS-US-276-0104) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі II.C цього резюме.

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	<b>Нефротоксичність</b>
Докази того, що ризик пов'язаний 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 ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділи ІМЗ <i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Особливості застосування, Спосіб застосування та дози, Побічні реакції.</i> <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування:</i> Рекомендації стосовно моніторингу функції нирок та інструкції стосовно того, коли призупиняти чи скасовувати застосування препарату Трувада <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Показання ВІЛ-1: Навчальні настанови щодо ВІЛ для осіб, які призначають лікування дітям (поштою). Показання ДКП: Навчальні настанови для осіб, які призначають препарат Трувада для ДКП, що включають освітні положення щодо нирок.
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Моніторинг зворотності параметрів функції нирок у пацієнтів, які припинили застосування TDF через ниркову тубулопатію у клінічних дослідженнях препаратів, що містять TDF Спостережне дослідження препарату Трувада для ДКП (GS-US-276-0104) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі II.C цього резюме.
<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	<b>Ускладнення з боку кісток через проксимальну ниркову тубулопатію/втрату мінеральної щільності кісткової тканини</b>
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Під час застосування препарату в післяреєстраційний період повідомлялося про рідкісні випадки пошкодження клітин канальців нирок, пов'язані з застосуванням TDF, що призводило до розм'якшення кісток (остеомалаяції) 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.
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділи ІМЗ: <i>Особливості застосування, Побічні реакції</i> <u>Рутинні заходи з мінімізації ризику, що рекомендують конкретні клінічні заходи для контролю ризику:</u> Розділ <i>Особливості застосування:</i> Інструкції щодо дій, яких необхідно вжити, якщо є підозра на патологічні зміни у кістках <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> Немає
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Спостережне дослідження препарату Трувада для ДКП (GS-US-276-0104) Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі II.C цього резюме.

<b>Відсутня інформація</b>	<b>Безпека застосування в період вагітності та годування груддю</b>
Заходи з мінімізації ризику	<u>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</u> Розділ ІМЗ: <i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i> <u>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</u> <b>Немає</b>
Додаткова діяльність з фармаконагляду	Реєстр випадків застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <b>II.C</b> цього резюме.

## **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 Трувада.

### **II.C.2. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді**

#### **Таблиця частини VI.3. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді**

<b>Коротка назва дослідження</b>	<b>Мета дослідження</b>
Реєстр випадків застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (неінтервенційне дослідження)	<i>Цілі:</i> Зібрати дані про ризик розвитку вроджених вад розвитку у дітей пацієнток, які приймали FTC та TDF під час вагітності. <i>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</i> Відсутня інформація: Безпека застосування в період вагітності та годування груддю
<b>GS-US-276-0104</b> Дослідження сероконверсії, резистентності, розвитку побічних явищ та дотримання призначеного лікування серед пацієнтів, які приймають препарат Трувада® для ДКП: гніздове дослідження методом випадок-контроль	<i>Цілі:</i> Зібрати та проаналізувати дані, що вивчають зв'язок між рівнем дотримання режиму дозування один раз на добу та ризиком сероконверсії, розвитком резистентності та небажаними явищами з боку нирок та скелета. <i>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</i> Важливі ідентифіковані ризики: Зараження ВІЛ-1, включно з інфекцією, спричиненою недотриманням режиму лікування, розвитком резистентності у пацієнтів з невпізною або гострою інфекцією, нефротоксичність, кісткові ускладнення через проксимальну ниркову тубулопатію/втрата МЦК.
Контроль зворотності ниркової тубулопатії в клінічних дослідженнях	Зібрати інформацію щодо зворотності ниркової тубулопатії після припинення терапії TDF у дорослих та дітей. <i>Розглянута(-і) проблема(-и) безпеки:</i> Важливі ідентифіковані ризики: Нефротоксичність