

## **ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ**

### **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ПРЕПАРАТУ ХАРВОНІ (ЛЕДПАСВІР/СОФОСБУВІР), версія 8.0**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для препарату Харвоні. У ПУР детально описано важливі ризики застосування препарату Харвоні, як їх можна мінімізувати та яку ще інформацію буде отримано про ризики та невпевненості (відсутня інформація) для препарату Харвоні.

Інструкція для медичного застосування препарату Харвоні надає медичним працівникам та пацієнтам важливу інформацію про те, як слід застосовувати лікарський засіб Харвоні.

Це резюме ПУР для препарату Харвоні треба розглядати у контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про оцінку та резюме доступною мовою, що є частиною Європейського публічного експертного звіту (EPAR).

Важливі нові проблеми чи зміни до вже існуючих проблем буде внесено до оновлення ПУР препарату Харвоні.

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

Препарат Харвоні затверджений для лікування хронічного гепатиту С (ХГС) у дорослих та дітей віком від 3 років (див. інструкцію для медичного застосування для отримання повної інформації про показання). Він містить софосбувір (SOF) та ледіпасвір (LDV) як діючі речовини. Препарат застосовують перорально.

Більш детальну інформацію про оцінку користі лікарського засобу Харвоні можна знайти в Європейському публічному звіті з оцінки лікарських засобів (EPAR) лікарського засобу Харвоні, включно з резюме, викладеним доступною мовою, доступними на вебсайті Європейського агентства з лікарських (EMA), на вебсторінці лікарського засобу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/harvoni>.

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

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

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

Важливими ризиками застосування препарату Харвоні є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб можна було безпечно застосовувати цей лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо зв'язку яких із застосуванням препарату Харвоні 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>	Тяжка брадикардія і блокада серця при одночасному застосуванні з аміодароном
	Реактивація вірусу гепатиту В у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС

<b>Важливі потенційні ризики</b>	Рецидив ГЦК
	Поява ГЦК
<b>Відсутня інформація</b>	Безпека застосування в пацієнтів із уже наявною ГЦК

## II.B. Резюме важливих ризиків

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

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	<b>Тяжка брадикардія і блокада серця при одночасному застосуванні з аміодароном</b>
<b>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</b>	Випадки тяжкої брадикардії та блокади серця реєструвалися, коли Харвоні застосовувався в поєднанні з аміодароном і з іншими препаратами, що знижують частоту серцевих скорочень, або без них. Такі випадки є потенційно небезпечними для життя.
<b>Чинники та групи ризику</b>	Пацієнти, які також приймають бета-блокатори, чи пацієнти з основною серцево-судинною патологією та/або прогресуючим захворюванням печінки можуть мати підвищений ризик симптоматичної брадикардії у разі одночасного застосування з аміодароном.
<b>Заходи з мінімізації ризику</b>	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділи ІМЗ <i>Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій, Особливості застосування, Побічні реакції</i> Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає
<b>Важливий ідентифікований Ризик</b>	<b>Реактивація вірусу гепатиту В у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС</b>
<b>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</b>	Повідомлялося про випадки реактивації ВГВ у пацієнтів із коінфекцією ВГВ/ВГС під час або після лікування АППД. Реактивація ВГВ може бути небезпечною для життя, оскільки вона може призвести до гепатиту, підвищення рівнів печінкових трансаміназ, підвищення рівня білірубину, печінкової недостатності та смерті пацієнта.
<b>Чинники та групи ризику</b>	Через невелику кількість випадків реактивації ВГВ після застосування АППД, чинники ризику не були чітко визначені. Проте деякі випадки реактивації ВГВ зі схемами лікування, що містять SOF, поширювалися на пацієнтів із скомпрометованою імунною системою (пацієнти з коінфекцією ВІЛ або пацієнти, які отримували імуносупресори у зв'язку з попередньою трансплантацією). Окрім цього, випадок, що представляв тяжку реактивацію ВГВ, мав чинники ризику НАСГ та лімфому Беркітта.
<b>Заходи з мінімізації ризику</b>	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: Розділ ІМЗ <i>Особливості застосування</i> Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає

<b>Важливий потенційний ризик</b>	<b>Рецидив ГЦК</b>
<b>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</b>	Про ГЦК повідомляли в деяких пацієнтів, які мали ГЦК в анамнезі, коли приймали препарати для лікування вірусного гепатиту С (антивірусні препарати прямої дії). Невідомо, чи антивірусні препарати прямої дії для лікування гепатиту С підвищують ризик рецидиву ГЦК у пацієнтів, які мали ГЦК в анамнезі, і для вирішення цієї проблеми проводиться дослідження. Ризик досі не підтверджений.
<b>Чинники та групи ризику</b>	Чинники ризику, пов'язані з рецидивом ГЦК, об'єднують високі рівні альфа-фетопротеїну (АФП) перед лікуванням ГЦК, розмір первинної пухлини та кількість первинних пухлин. Ризик рецидиву також залежатиме від методу, що використовується для лікування первинної пухлини.

<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	Немає заходів із мінімізації ризиків.
<b>Додаткова діяльність з фармаконагляду</b>	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження для оцінювання впливу АППД на частоту рецидиву ГЦК порівняно з відсутністю терапії АППД. Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.
<b>Важливий потенційний ризик</b>	<b>Поява ГЦК</b>
<b>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</b>	У деяких пацієнтів ГЦК виникла, коли вони приймали препарати для лікування вірусного гепатиту С (антивірусні препарати прямої дії). ГЦК — це відоме ускладнення вірусу гепатиту С, зокрема у разі наявності прогресуючого захворювання печінки. Невідомо, чи антивірусні препарати прямої дії для лікування гепатиту С підвищують ризик розвитку ГЦК, чи ні. Ризик досі не підтверджений.
<b>Чинники та групи ризику</b>	Наявність цирозу є основним серйозним чинником ризику для розвитку ГЦК у пацієнтів із ХГС {Lok 2009}. Додатковими чинниками ризик для розвитку ГЦК у пацієнтів із ХГС є старший вік, чоловіча стать, зловживання алкоголем, цукровий діабет, ожиріння, паління та коінфекція ВГВ {El-Serag 2007, Hiramatsu 2015, Shariff 2009, Yang 2010}. Було показано, що до клінічних чинників, що впливають на ризик ГЦК, належить прогресуючий фіброз печінки, нижче число тромбоцитів та нижчий рівень альбуміну, вищі рівні лужної фосфатази та $\alpha$ -фетопротеїну, й присутність варикозно-розширених вен стравоходу {Hiramatsu 2015, Lok 2009}. У пацієнтів із ХГС, які отримували АППД, наявність цирозу та неефективне лікування пов'язувалися з підвищеним ризиком ГЦК <i>de novo</i> ; лікування АППД з ІФН або без не було чинником ризику для ГЦК <i>de novo</i> .
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	Немає заходів із мінімізації ризиків. Потреба в заходах із мінімізації ризиків буде переоцінена після отримання результатів дослідження для оцінки впливу АППД на частоту та тип ГЦК <i>de novo</i> .
<b>Додаткова діяльність з фармаконагляду</b>	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження для оцінки ризиків ГЦК <i>de novo</i> у пацієнтів із компенсованим цирозом, які отримували АППД із приводу лікування хронічного гепатиту С. Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.
<b>Відсутня інформація</b>	<b>Безпека застосування в пацієнтів із уже наявною ГЦК</b>
<b>Заходи з мінімізації ризиків</b>	Немає заходів із мінімізації ризиків. Потреба в заходах із мінімізації ризиків буде переоцінена після отримання результатів дослідження рецидиву ГЦК.
<b>Додаткова діяльність з фармаконагляду</b>	Додаткова діяльність з фармаконагляду: Дослідження для оцінювання впливу АППД на частоту рецидиву ГЦК порівняно з відсутністю терапії АППД Огляд плану розвитку у післяреєстраційному періоді наведено у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.

**П.С. План розвитку у післяреєстраційному періоді****П.С.1. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення****Таблиця частини VI.3. Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
<b>DAA-PASS:</b> Післяреєстраційне дослідження безпечності в пацієнтів із раннім рецидивом гепатоцелюлярної карциноми, інфікованих ВГС, після терапії антивірусними препаратами прямої дії	Оцінити вплив АППД на частоту рецидиву ГЦК порівняно з відсутністю терапії АППД

**П.С.2. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді****Таблиця частини VI.4. Інші дослідження у плані розвитку у післяреєстраційному періоді**

Коротка назва дослідження	Мета дослідження
<b>Дослідження De Novo DAA PASS:</b> Дослідження для оцінки ризиків гепатоцелюлярної карциноми <i>de novo</i> у пацієнтів із компенсованим цирозом, які отримували антивірусні препарати прямої дії з приводу лікування хронічного гепатиту С.	Провести оцінку серед пацієнтів із компенсованим цирозом стосовно того, чи терапія АППД з приводу хронічного ВГС підвищує ризик інцидентної ГЦК порівняно з відсутністю лікування чи з лікуванням за схемою, що містить ІФН.