

Частина VI: Короткий опис плану управління ризиками

Короткий опис плану управління ризиками для препарату Калетра/Алувіа (лопінавіру/ритонавіру)

Нижче наводиться короткий опис плану управління ризиками для лопінавіру/ритонавіру (Калетра/Алувіа). У цьому плані управління ризиками наведено детальну інформацію про важливі ризики, пов'язані з застосуванням лопінавіру/ритонавіру, про заходи з мінімізації цих ризиків і про те, як отримати додаткову інформацію про ризики та невідому інформацію про лопінавір/ритонавір (відсутня інформація).

В інструкції для медичного застосування лопінавіру/ритонавіру наведено важливу інформацію для медичних працівників і пацієнтів про те, як слід застосовувати лопінавір/ритонавір.

Важливі нові проблеми або зміни поточних проблем наводитимуться у вигляді оновлень плану управління ризиками, пов'язаних з лопінавіром/ритонавіром.

I Опис цього лікарського засобу та показання для його застосування

Лопінавір/ритонавір у формі розчину для перорального застосування показаний для лікування інфекції ВІЛ-1 у дорослих, підлітків та дітей віком від 14 днів (додаткову інформацію див. в інструкції для медичного застосування препарату лопінавір/ритонавір 200 мг/50 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, та лопінавір/ритонавір 100 мг/25 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, показані для лікування інфекції ВІЛ-1 у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років (додаткову інформацію див. інструкції для медичного застосування). Діючою речовиною у складі цього препарату є лопінавір/ритонавір, і він призначений для перорального застосування.

II. Ризики, пов'язані з цим лікарським засобом, та діяльність для мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Нижче наведено важливі ризики, пов'язані з лопінавіром/ритонавіром, разом із заходами для мінімізації таких ризиків, а також запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики, пов'язані з лопінавіром/ритонавіром.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарських засобів, можуть включати наступне:

- Конкретна інформація, наприклад, попередження, застереження та рекомендації з правильного застосування, надається в інструкції для медичного застосування, призначеній для пацієнтів та медичних працівників;
- Надання важливої інформації на упаковці препарату;
- Узгоджений розмір упаковки – кількість препарату в одній упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити його правильне використання;
- Юридичний статус лікарського засобу – спосіб, за яким лікарський засіб надається пацієнту (наприклад, за рецептом або без рецепта), може допомогти мінімізувати ризики, пов'язані з препаратом.

Всі ці заходи разом становлять стандартні заходи з мінімізації ризиків.

На додаток до цих заходів безперервно збирається та регулярно аналізується інформація про побічні реакції, включаючи аналіз періодичних звітів компанії про безпеку (документ PSUR), щоб негайно вживати необхідних заходів у разі потреби. Ці заходи становлять стандартну діяльність з фармакологічного нагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпеку застосування лопінавіру/ритонавіру, ще не була отримана, то вона позначається нижче як «відсутня інформація».

II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками при застосуванні лопінавіру/ритонавіру вважаються ризики, які потребують вживання особливих заходів з управління ризиками для подальшого вивчення або мінімізації ризику, щоб цей лікарський засіб можна було застосовувати безпечно. Важливі ризики можна розділити на ідентифіковані ризики та потенційні ризики. Ідентифікованими ризиками вважаються проблеми, для яких існує достатньо доказів про наявність зв'язку з використанням лопінавіру/ритонавіру. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок з використанням цього препарату вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок ще не було остаточно встановлено і він потребує додаткової оцінки. Відсутньою інформацією вважається інформація про безпеку лікарського засобу, яка на даний час є відсутньою і потребує збирання (наприклад, ризики при тривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливий ідентифікований ризик	Токсичність лопінавіру/ритонавіру у формі розчину для перорального застосування у недоношених новонароджених дітей. Запальний синдром відновлення імунної системи (ЗСВІС), що проявляється у вигляді аутоімунних розладів (таких як, наприклад, хвороба Грейвса) Підвищення рівня ліпідів.
Важливий потенціальний ризик	Подовження інтервалу QT при застосуванні дози, що перевищує терапевтичну. подовження інтервалу PR при застосуванні рекомендованої дози. Ризики передозування внаслідок помилки при застосуванні перорального розчину лопінавіру/ритонавіру у пацієнтів віком від 14 днів до 9 тижнів та вагою менше 3,8 кг
Відсутня інформація	Не стосується

II.B Короткий опис важливих ризиків

<p>Важливий ідентифікований ризик: шкода, пов’язана зі спиртом і пропіленгліколем, які містяться у лопінавірі/ритонавірі у формі розчину для перорального застосування, у недоношених новонароджених дітей.</p> <p>(Токсичність лопінавіру/ритонавіру у формі розчину для перорального застосування у недоношених новонароджених дітей)</p>	
Докази зв’язку цього ризику з цим лікарським засобом	<p>Лопінавір/ритонавір у формі розчину для перорального застосування містить:</p> <ul style="list-style-type: none"> • спирт - 42%, що еквівалентно 356,3 мг на мл. • пропіленгліколь - 15%, що еквівалентно 152,7 мг на мл. <p>Ці речовини можуть викликати серйозні і загрозові для життя побічні реакції у недоношених новонароджених дітей.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Недоношені новонароджені діти (новонароджені до досягнення постменструального віку [перший день останньої менструації матері до пологів плюс час, що минув після пологів] 42 тижнів і до досягнення постнатального віку щонайменше 14 днів).</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування містить інструкцію із застосування перорального розчину на основі ППТ та маси тіла новонародженого для точного розрахунку дози з метою уникнення токсичності, що може бути викликана допоміжними речовинами</p> <p>Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування містить інформацію щодо ризику токсичності у зв’язку з кількістю спирту та пропіленгліколю, що містяться в пероральному розчині лопінавіру/ритонавіру</p> <p>Інструкція з ретельного спостереження за немовлятами на предмет токсичності, пов’язаної з прийомом перорального розчину лопінавіру/ритонавіру, наведена у розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування.</p>

	<p><u>Інші стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом
<p>Важливий ідентифікований ризик: запальний синдром відновлення імунної системи (ЗСВІС), що проявляється у вигляді аутоімунних розладів (таких як, наприклад, хвороба Грейвса)</p>	
<p>Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом</p>	<p>Препарати для лікування ВІЛ зазвичай покращують здатність імунної системи боротися з інфекціями.</p> <p>Таке покращення може призвести до того, що організм буде надмірно реагувати на інфекції, які раніше були прихованими.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Це явище називається ЗСВІС, або «запальний синдром відновлення імунної системи». • Пацієнти з ЗСВІС у більшій мірі наражаються на небезпеку розвитку захворювань під назвою «аутоімунні розлади». <p>При таких захворюваннях Ваша імунна система атакує здорові частини Вашого організму. До цих захворювань відноситься гіпертиреоз (хвороба Грейвса).</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Пацієнти з попередніми інфекціями та низьким вихідним рівнем CD4-лімфоцитів.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><u>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування містить застереження та особливості застосування щодо пацієнтів з ризиком виникнення запального синдрому відновлення імунної системи (ЗСВІС) - запальної реакції на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції з відповідними прикладами цих станів.</p> <p><u>Інші стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом
<p>Важливий ідентифікований ризик: підвищення рівня жирів (ліпідів) у крові</p>	

(Підвищення рівня ліпідів)	
Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом	<p>Підвищення рівня жирів (ліпідів) у крові пов'язують з інгібіторами протеази для лікування ВІЛу – такими як, наприклад, лопінавір/ритонавір.</p> <p>Підвищення рівня ліпідів зумовлюється кількома факторами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • власне ВІЛ-інфекція; • інфекції, які поширюються внаслідок зменшення здатності імунної системи боротися з інфекціями; • лікування ВІЛ; • стадія ВІЛ; • будь-які проблеми з серцем.
Фактори ризику та групи ризику	Особливу увагу слід приділяти пацієнтам з високими вихідними показниками рівня ліпідів та з порушеннями ліпідного обміну в анамнезі.
Заходи з мінімізації ризику	<p><u>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <p>Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування містить застереження та особливості застосування стосовно:</p> <ul style="list-style-type: none"> • підвищення рівня ліпідів у крові під час антиретровірусної терапії. • інформації для спостереження за рівнем ліпідів у крові під час лікування з використанням настанови з ВІЛ. Порушення ліпідного обміну слід лікувати відповідно до клінічних показань. <p>Інформація про відповідні гіполіпідемічні препарати та лопінавір/ритонавір, а також важливі міжлікарські взаємодії з гіполіпідемічними препаратами наведена в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».</p> <p><u>Інші стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом.
Важливий ідентифікований ризик: подовження інтервалу QT при застосуванні дози, що перевищує терапевтичну	

<p>Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом</p>	<p>Інтервал QT з коригуванням за формулою Фредеріція (QTcF) оцінювали у дослідженні за участю 39 дорослих здорових добровольців, які приймали лопінавір/ритонавір у дозі 400/100 мг двічі на добу або 800/200 мг двічі на добу. У жодного пацієнта не спостерігалось збільшення інтервалу QTcF на ≥ 60 мсек, порівняно із вихідним рівнем, або інтервалу QTcF, що перевищував би потенційно клінічно значущий поріг 500 мсек.</p> <p>Як зазначено в інструкції для медичного застосування, через міжлікарську взаємодію лопінавір/ритонавір може підвищувати концентрації певних лікарських засобів, що застосовуються одночасно, які, як відомо, спричиняють подовження інтервалу QT, і це може призвести до посилення пов'язаних з ними побічних реакцій з боку серцевої системи. Медичні працівники повинні бути обережними, призначаючи лопінавір/ритонавір та лікарські засоби, які можуть спричинити подовження інтервалу QT. Серед них:</p> <ul style="list-style-type: none"> • хлорфенірамін - для лікування алергій • кінідин - для лікування розладів серцебиття • антибіотики, такі як, наприклад, еритроміцин і кларитроміцин • антибактеріальні лікарські засоби, які називаються «фторхінолони», такі як, наприклад, моксіфлоксацин і ципрофлоксацин
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Особи з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, гіпокаліємією або ті, хто може приймати супутні препарати, що спричиняють небажану реакцію у формі подовження інтервалу QTc.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><u>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом
<p>Важливий ідентифікований ризик: подовження інтервалу PR при застосуванні рекомендованої дози</p>	
<p>Докази зв'язку цього ризику з цим лікарським засобом</p>	<p>У декількох пацієнтів лопінавір/ритонавір спричиняв незначне асимптоматичне подовження інтервалу PR (текст в базовій специфікації компанії). Мають місце поодинокі повідомлення про атріовентрикулярну блокаду II-го або III-го ступеня у хворих, у яких в анамнезі було структурне захворювання серця та попередньо існуючі порушення</p>

	<p>провідності, або у пацієнтів, які отримували лікарські засоби, що, як відомо, подовжують інтервал PR (наприклад, верапаміл або атазанавір), при одночасному застосуванні лопінавіру/ритонавіру. Лопінавір/ритонавір потрібно застосовувати з обережністю таким пацієнтам.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Особи з уже існуючими структурними захворюваннями серця та порушеннями провідності або ті, хто приймає супутні препарати, що спричиняють подовження інтервалу PR як асоційовану побічну дію.</p> <p>Атріовентрикулярна блокада I-го ступеня, що визначається як подовження інтервалу PR на поверхневій електрокардіограмі, не є рідкісною знахідкою при електрокардіографічному скринінгу безсимптомних молодих людей. Повідомлялося про поширеність цього захворювання на рівні від 0,65% до 1,1%. У більшості випадків подовження PR можна нормалізувати за допомогою автономного втручання. Довгострокові дослідження з подальшим спостереженням показали, що хоча ризик подальшого розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) може бути дещо підвищеним, ризик раптової смерті, непритомності або прогресуючої атріовентрикулярної блокади не збільшується (Vexton 1984).</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування містить застереження та особливості застосування щодо попередніх станів пацієнтів стосовно подовження інтервалу PR при прийомі лопінавіру/ритонавіру</p> <p><u>Інші стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом.
<p>Важливий потенційний ризик: помилки в застосуванні лікарського засобу, які призводять до того, що немовлята ковтають занадто велику кількість перорального розчину лопінавіру/ритонавіру.</p> <p>(Ризики передозування внаслідок помилки при застосуванні перорального розчину лопінавіру/ритонавіру у пацієнтів віком від 14 днів до 9 тижнів та вагою менше 3,8 кг)</p>	
<p>Докази зв'язку цього ризику з цим</p>	<p>Як і у випадку з усіма рідкими лікарськими засобами, що вводяться за допомогою шприца, існує ймовірність набрати у шприц надмірну кількість лікарського засобу та спричинити</p>

<p>лікарським засобом</p>	<p>передозування. Лопінавір/ритонавір у формі розчину для перорального застосування містить такі інгредієнти, як етанол та пропіленгліколь, які можуть бути шкідливими, якщо їх давати у надмірних кількостях маленьким дітям. Надзвичайно важливо, щоб дітям молодшого віку давали правильну дозу лопінавіру/ритонавіру у формі розчину для перорального застосування. Діти повинні відвідувати всі прийоми у клініці, де проходить їхнє лікування з приводу ВІЛ, щоб можна було скоригувати дозу препаратів для лікування ВІЛ-інфекції відповідно до їхнього росту та набору ваги.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Немовлята віком від 2 до 9 тижнів і вагою менше 3,8 кг.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p>Стандартні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування містить інформацію про дозування та спосіб застосування, включаючи інструкцію із застосування перорального розчину на основі ППТ та маси тіла новонародженого для точного розрахунку дози</p> <p>Розділ «Передозування» інструкції для медичного застосування включає загальну інформацію про випадкове передозування у недоношених новонароджених та лікування передозування.</p> <p>Інструкція щодо точного розрахунку дози на основі ППТ та маси тіла для немовлят та дітей наведена у розділі «Спосіб застосування та дози».</p> <p>Інструкція щодо мінімізації помилок у застосуванні лікарського засобу та передозування, що призводять до потенційної токсичності пропіленгліколю та етанолу під час прийому препарату та його відпуску для немовлят і дітей, наведені у розділі «Особливості застосування».</p> <p>Інструкція з ретельного спостереження за немовлятами на предмет токсичності, пов'язаної з прийомом перорального розчину лопінавіру/ритонавіру, наведена у розділі «Особливості застосування».</p> <p><u>Інші стандартні заходи з мінімізації ризиків:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Лікарський засіб відпускається тільки за рецептом лікаря • Лікарський засіб має призначатися спеціалістами та застосовуватися під їхнім наглядом • Доступний шприц для перорального розчину меншого об'єму (2 мл/2,5 мл), що дозволяє відміряти менші

	ДОЗИ.
--	-------

II.C План розробки препарату після реєстрації

II.C.1 Дослідження, які є умовою надання реєстраційного посвідчення

Не стосується.

II.C.2 Інші дослідження у плані розробки препарату після реєстрації

Не стосується.