

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

НАТДАК,

таблетки, вкриті плівковою оболонкою
(даклатасвір)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Хронічний гепатит С спричинений інфекцією вірусу гепатиту С (ВГС). Як вірус потрапляє в організм, він викликає інфекцію в печінці. Згодом інфекція викликає рубцювання печінки і заважає їй нормально функціонувати. Цей стан може бути смертельним, якщо не лікувати.

Сьогодні багато людей отримують ВГС-інфекцію через загальноживані голки та інше обладнання для введення наркотиків. Гепатит С може бути гострим чи хронічним. Хронічна ВГС-інфекція є серйозним захворюванням, що може призвести до рубцювання печінки (цирозу печінки), незворотних захворювань печінки (наприклад, термінальної стадії захворювань печінки) та/або раку печінки.

Загальна глобальна поширеність ВГС оцінюється в 2,5% (177,5 млн. дорослих, інфікованих ВГС), варіюючи від 2,9% в Африці і 1,3% в Північній і Південній Америці, з показником поширеності вірусу по всьому світу 67% (118,9 млн. позитивних на РНК ВГС осіб), варіюється від 64,4% в Азії до 74,8% в Австралазії. Генотип 1 ВГС є найбільш розповсюдженим у всьому світі (49,1%), за ним слідує генотип 3 (17,9%), 4 (16,8%) та 2 (11,0%). Генотипи 5 і 6 відповідають за решту <5%. Хоча генотипи 1 і 3 розповсюджуються у всьому світі, найбільша частка генотипів 4 і 5 доводиться на країни з низьким рівнем доходу. Хоча генотипи ВГС 1 і 3 є найбільш поширеними в світі (67,0%, якщо розглядати їх разом), інші генотипи частіше зустрічаються в країнах з низьким рівнем доходу, де все ще доводиться значна частка випадків ВГС. У всьому світі щорічно відбувається 500 000 випадків смерті від хвороб, пов'язаних з гепатитом С, включаючи цироз печінки і рак печінки.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

У цьому подвійному сліпому дослідженні фази 2a з пошуком оптимальної дози в паралельних групах пацієнти з ВГС генотипу-1 (без цирозу), які раніше не отримували лікування, в 14 центрах США таї Франції були рандомізовані (1:1:1:1) для прийому пегінтерферону альфа-2a (180 мкг на тиждень) і рибавіріну (1000-1200 мг в день) плюс плацебо або 3 мг, 10 мг або 60 мг даклатасвіра один раз в день протягом 48 тижнів.

Первинною кінцевою точкою ефективності було зникнення виявленої РНК НСV через 4 і 12 тижнів після початку лікування (розширена швидка вірусологічна відповідь).

Був проведений аналіз усіх учасників, які отримували одну дозу досліджуваного препарату. Було рандомізовано 48 пацієнтів (12 на групу); всі отримували принаймні одну дозу досліджуваного препарату. 15 пацієнтів припинили лікування до 48 тижня. П'ятеро з 12 пацієнтів (42%, 80% ДІ 22-64%), які отримували 3 мг даклатасвіру, досягли розширеної швидкої вірусологічної відповіді, порівняно з десятьма з 12 (83%, 61-96%), які отримували 10 мг даклатасвір, дев'ять із 12 (75%, 53-90%), які отримували 60 мг даклатасвіру, та один із 12 (8%, 1-29%), які отримували плацебо.

Даклатасвір - потужний інгібітор комплексу реплікації NS5A, який підвищує протівірусну ефективність пегінтерферону та рибавіріну. Загальний профіль безпеки даклатасвіру ґрунтується на даних 1899 пацієнтів із хронічною ВГС -інфекцією, які отримували даклатасвір один раз на день або в комбінації з софосбувіром з або без рибавіріну (n = 363, об'єднані дані), або в комбінації з пегінтерфероном альфа та рибавіріном (n = 1536, об'єднані дані) із загальної кількості 12 клінічних випробувань.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Проводяться подальші дослідження для оцінки Даклатасвіра в поєднанні з іншими протівірусними препаратами, зокрема, з софосбувіром, щоб дізнатися більше про його ефективність в усіх генотипах ВГС і у пацієнтів, у яких попереднє лікування пегінтерфероном було невдалим, у пацієнтів з циротичною печінкою до і після трансплантації печінки, і у пацієнтів,

інфікованих як ВГС, так і ВІЛ.

Крім того, в даний час вивчають користь використання даклатасвіра, стійкість до лікування і прогресування захворювання печінки у пацієнтів, які отримують даклатасвір.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
Серцева аритмія (брадикардія) при призначенні Даклатасвіру Дигідрохлориду у комбінації з софосбувіром	<p>Відзначали випадки тяжкої брадикардії і блокади серця, при застосуванні таблеток Даклатасвіру Дигідрохлориду у комбінації з софосбувіром та з супутнім застосуванням аміодарону з чи без інших лікарських засобів, що зменшують частоту серцевих скорочень.</p> <p>Пацієнти, також беруть бета-блокатори, або пацієнти з супутніми захворюваннями серця і / або запущеними захворюваннями печінки, можуть піддаватися підвищеному ризик розвитку симптоматичної брадикардії при одночасному призначенні аміодарону.</p>	<p>В випадках потенційно небезпечних для життя слід застосовувати аміодарон але тільки пацієнтам, які приймають таблетки Даклатасвіру Дигідрохлориду та софосбувір, коли інші альтернативні антиаритмічні методи лікування не переносяться або протипоказані.</p> <p>Рекомендується проводити тривалий моніторинг стану пацієнтів.</p> <p>У зв'язку з тривалим періодом напіввиведення аміодарону, слід також проводити відповідний моніторинг для пацієнтів, які припинили прийом аміодарону протягом останніх кількох місяців і повинні розпочати прийом таблеток Даклатасвіру Дигідрохлориду у комбінації з софосбувіром.</p> <p>Всім пацієнтам, які отримують таблетки Даклатасвіру Дигідрохлориду та софосбувір в комбінації з аміодароном з чи без інших лікарських засобів, що зменшують частоту серцевих скорочень, необхідно повідомити про симптоми</p>

		брадикардії та блокади серця, та слід негайно звернутися за медичною допомогою, якщо симптоми наявні.
Одночасне застосування із сильними індукторами цитохрому Р450 та транспортеру Р-глікопротеїну (Р-gp)	Одночасне застосування із сильними індукторами цитохрому Р450 3А4 (СУР3А4) та транспортеру Р-глікопротеїну (Р-gp) може призвести до зниження експозиції та втрати ефективності таблеток Даклатасвіру Дигідрохлориду. Цими активними речовинами є фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон і рослинні препарати звіробою (<i>Hypericum perforatum</i>) і не тільки.	Таблетки Даклатасвіру Дигідрохлорид протипоказані в комбінації з сильними індукторами цитохрому СУР3А4 та Р-gp, такими як фенітоїн, карбамазепін, окскарбазепін, фенобарбітал, рифампіцин, рифабутин, рифапентин, системний дексаметазон і рослинні препарати звіробою (<i>Hypericum perforatum</i>), що може призвести до зниження експозиції та втрати ефективності таблеток Даклатасвіру Дигідрохлориду.
3. Реактивація ВГВ	Пацієнти з коінфекцією ВГВ / ВГС схильні до ризику реактивації ВГВ.	Перед початком лікування всім пацієнтам слід провести скринінг на ВГВ. Тому пацієнти з коінфекцією ВГВ / ВГС повинні перебувати під наглядом і лікуванням відповідно до поточних клінічними рекомендаціями.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Гепатотоксичність (печінка)	Деякі дані повідомляють, що даклатасвір знаходили в печінці тварин. Дані пов'язані з даклатасвіром для людини невідомі. В тривалих клінічних дослідженнях, коли Даклатасвір призначають із софосбувіром або пегінтерфероном альфа та рибавирином, клінічних значущих змін у аналізі крові печінки не було.
Гематологічна токсичність (кров)	Деякі дані повідомляють, що даклатасвір знаходили в кістковому мозку тварин. Дані пов'язані з даклатасвіром для людини невідомі. У деяких пацієнтів у ході клінічних досліджень спостерігалось зниження рівня клітин крові, що як очікується, не викликає клінічних симптомів. Зміни в клітинах крові були подібними у пацієнтів, які отримували однакові методи

	лікування без Даклатасвіру. У клінічних дослідженнях на сьогодні не спостерігалось жодних клінічно значущих змін крові.
Розвиток стійкості до лікарських засобів (коли вірус стає резистентним до лікування лікарським засобом)	Існують обмежені дані з триваючого подальшого дослідження з метою оцінки тривалості відповіді після лікування даклатасвіром. Рецидиви (тобто повторна поява вірусу) були виявлені у пацієнтів, які отримували даклатасвір і пегінтерферон альфа / рибавірин. У одного пацієнта на сьогоднішній день (генотип 3) був рецидив вірусу після лікування даклатасвіром і софосбувіром.
Токсичний вплив на ембріофетальний розвиток (вплив на ненароджену дитину)	Дослідження даклатасвіру на тваринах показали ембріотоксичну та тератогенну дію (вплив на ненароджену тварину в утробі матері). Дані пов'язані з людиною невідомі. Даклатасвір не слід застосовувати під час вагітності або жінкам з дітородним потенціалом, які не використовують контрацепцію.
Рецидив гепатоцелюлярної карциноми	Ризик ще оцінюється.
Виникнення гепатоцелюлярної карциноми	Ризик ще оцінюється.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Використання у дітей та підлітків (<18 років)	Дослідження даклатасвіру серед дітей та підлітків не проводилися, тому безпека та ефективність даклатасвіру в цій віковій групі невідомі.
Ко-інфекція ВГВ/ВГС	Безпека та ефективність даклатасвіру у пацієнтів інфікованих як ВГС так і ВГВ не досліджувалися.

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

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування, що містить інформацію щодо застосування таких засобів, а також опис ризиків і рекомендації з їх мінімізації. Запобіжні заходи, зазначені у цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів мінімізації ризику.

6.2.6. Післяреєстраційний план розвитку (заплановані заходи в післяреєстраційний період)

Не застосовано

СПИСОК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОМУ ПЛАНІ РОЗВИТКУ

Не застосовано

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ДЛЯ ОТРИМАННЯ СЕРТИФІКАТА РЕЄСТРАЦІЇ

Не застосовано

6.2.7 Резюме змін до плану управління ризиками

Не застосовано, оскільки цей ПУР є першим.