

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
для лікарського засобу
СОФГЕН-В
(таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/100 мг)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Вірус гепатиту С (ВГС) був описаний вперше, як не-А та не-В вірус гепатиту, в 1990-х, і був виявлений у пацієнтів, у яких виникав гострий гепатит після переливання препаратів крові. ВГС є оболонковим РНК вірусом з 10 генами, що кодують білки, належить до родини флавівірусів (Flaviviridae), його мішенню є гепатоцити, і він призводить до ушкодження печінки. Найчастішими шляхами інфікування є парентеральна трансмісія при внутрішньовенному введенні лікарських засобів та трансфузія препаратів крові до впровадження скринінгу на ВГС. Проте можлива передача ВГС і статевим шляхом, і вертикальна передача. Серед пацієнтів, інфікованих ВГС, у меншій частині можливе спонтанне зникнення вірусу, але близько 85 % пацієнтів, у яких вміст РНК ВГС в сироватці крові залишається вищим за рівень виявлення через 6 місяців, класифікують, як хронічно інфікованих.

Хронічний гепатит С (ХГС) залишається однією з головних причин хронічного захворювання печінки в світі, яке характеризується різноманітним перебігом, від мінімальних змін до поширеного фіброзу та цирозу з відповідними ускладненнями, наприклад, утворенням гепатоклітинної карциноми. Правильна оцінка стадії фіброзу печінки має важливі наслідки для прогнозування, лікування та моніторингу. Після виявлення збудника гепатиту С відбувся істотний прогрес в дослідженнях та клінічній практиці. Діагностика та моніторинг інфікованих пацієнтів були вдосконалені, була розроблена молекулярна технологія виявлення вірусу та методи оцінки стадії фіброзу не інвазивними методами. На додаток, нова перспективна ера лікування пацієнтів з ХГС була розпочата нещодавною реєстрацією нових лікарських засобів органами ліцензування в усьому світі.

Rodolfo Castro, Hugo Perazzo, Beatriz Grinsztejn, Valdilea G. Veloso, Chris Hyde, "Chronic Hepatitis C: An Overview of Evidence on Epidemiology and Management from a Brazilian Perspective", International Journal of Hepatology, vol. 2015, Article ID 852968, 10 pages, 2015.

VI.2.2. Резюме користі лікування

Хронічний гепатит С

В дослідженні ASTRAL-4 пацієнти з хронічним ВГС та декомпенсованим цирозом були рандомізовані для отримання подвійної терапії (софосбувіру та велпатасвіру) протягом 12 або 24 тижнів, або потрійної терапії (з доданням рибавіріну) протягом 12 місяців. Ці режими забезпечили SVR12 (стійку вірусологічну відповідь) у 83 %, 86 % та 94 % пацієнтів, відповідно.

Софосбувір та велпатасвір були високо ефективними для цієї когорти пацієнтів «реальної» популяції. В цьому дослідженні дані 2821 пацієнта надавались оцінці, з них більшість були інфіковані вірусом GT1 (1076, 38,1 %) чи GT3 (1072, 38,0 %), меншість (278, 9,9 %) отримувала РБВ. Частота SVR становила 94,6 % (2670/2821) в цілому та 94,5 % (1017/1076) для пацієнтів, інфікованих GT1, 96,4 % (512/531) для пацієнтів, інфікованих GT2, і 93,7 % (1004/1072) для пацієнтів, інфікованих GT3. Аналіз даних підгруп пацієнтів, виділених за

генотипом (GT), терапевтичним режимом та наявністю цирозу / отриманням лікування раніше, частота SVR була найнижчою (30/40, 75,0 %) для пацієнтів, які отримували лікування раніше, інфікованих вірусом GT3, які отримували комбінацію з РБВ.

Ahmed H, Abushouk AI, Attia A, Gadelkarim M, Gabr M, Negida A, Abdel-Daim MM. Safety and efficacy of sofosbuvir plus velpatasvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: a systematic review and meta-analysis. Journal of infection and public health. 2018 Mar 1;11(2):156-64.

Wilton J, Wong S, Yu A, Ramji A, Cook D, Butt ZA, Alvarez M, Binka M, Darvishian M, Jeong D, Bartlett SR. Real-world effectiveness of sofosbuvir/velpatasvir for treatment of chronic hepatitis C in British Columbia, Canada: a population-based cohort study. In Open forum infectious diseases 2020 Mar (Vol. 7, No. 3, p. ofaa055). US: Oxford University Press.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпеку та ефективність застосування препарату Софосбувір та Велпатасвір в зв'язку з ВГС в терапії пацієнтів після трансплантації печінки не оцінювали.

Безпеку та ефективність застосування препарату Софосбувір та Велпатасвір в терапії пацієнтів з цирозом печінки класу С за класифікацією ЧПТ (Чайлда-Пью-Туркотта) не оцінювали.

Безпеку та ефективність застосування препарату Софосбувір та Велпатасвір в терапії пацієнтів, для яких були неефективними інші терапевтичні схеми, які включали інгібітори NS5A не оцінювали.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Тяжка брадикардія та блокада серця при одночасному застосуванні з аміодароном	Випадки загрозливої для життя брадикардії та блокади серця спостерігали при одночасному застосуванні схем, що включали софосбувір, з аміодароном. Брадикардія, як правило, виникала через кілька годин чи днів, втім є і випадки, коли період до розвитку цього явища був довшим, найчастіше, до двох тижнів після початку терапії в зв'язку з ВГС.	Для пацієнтів, які отримують бета-блокатори, або з супутніми захворюваннями серця та / або захворюванням печінки пізньої стадії, можливий вищий ризик симптоматичної брадикардії при одночасному отриманні аміодарону.
Реактивація гепатиту В у пацієнтів з супутньою ВГВ/ВГС інфекцією	Є повідомлення про випадки реактивації гепатиту В у пацієнтів з супутньою ВГВ / ВГС інфекцією, інколи з летальним наслідком, в період отримання антивірусних препаратів прямої дії, або після завершення терапії. Скринінг на ВГВ слід проводити усім пацієнтам до початку лікування. Для пацієнтів	Через малу кількість випадків реактивації ВГВ при отриманні пацієнтами антивірусних препаратів прямої дії, фактори ризику достеменно не встановлені. Менше з тим, в деяких випадках реактивація ВГВ при отриманні терапевтичних схем із застосуванням СОФ відбувалась у пацієнтів зі зниженим імунітетом

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	з супутньою ВГВ/ВГС інфекцією існує ризик реактивації ВГВ, отже, вони потребують моніторингу та лікування згідно з сучасними клінічними протоколами.	(пацієнти з супутньою ВІЛ інфекцією або пацієнти, що отримували імуносупресанти в зв'язку з трансплантацією). На додаток в одному випадку тяжка реактивація ВГВ відбулась у пацієнта з факторами ризику NASH (неалкогольний стеатогепатит) та лімфоми Беркітта.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (включно з причинами, чому вважається потенційним ризиком)
Рецидив гепатоклітинної карциноми	Наявні наразі дані містять недостатню інформацію для оцінки причинно-наслідкового зв'язку з отриманням препарату Софосбувір та Велпатасвір.
Утворення гепатоклітинної карциноми	Наявні наразі дані містять недостатню інформацію для оцінки причинно-наслідкового зв'язку з отриманням препарату Софосбувір та Велпатасвір.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Безпека застосування в терапії жінок в період вагітності	Дослідження на тваринах не свідчать про прямий чи опосередкований шкідливий вплив, репродуктивну токсичність. Було неможливо повною мірою оцінити межі експозиції софосбувіру при введенні щурам відносно до експозиції при терапевтичному застосуванні софосбувіру рекомендованою клінічною дозою. Дослідження на тваринах свідчать про можливий зв'язок з репродуктивною токсичністю. В якості запобіжного заходу застосування препарату Софосбувір та Велпатасвір в період вагітності не рекомендоване.
Розвиток вірусної резистентності	Наявні наразі дані містять недостатню інформацію для оцінки причинно-наслідкового зв'язку з отриманням препарату Софосбувір та Велпатасвір.
Безпека для пацієнтів із гепатоклітинною карциномою в анамнезі	Наявні наразі дані містять недостатню інформацію для оцінки причинно-наслідкового зв'язку з отриманням препарату Софосбувір та Велпатасвір.

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

На кожний лікарський засіб існує Коротка характеристика лікарського засобу (SmPC), в якій наведена детальна інформація для лікарів, фармацевтів та інших спеціалістів в галузі охорони здоров'я щодо застосування лікарського засобу, асоційованих ризиків та рекомендацій з їхньої мінімізації. У відповідних розділах Інструкції з медичного застосування наведена інформація з проблем безпеки. Заходи, зазначені в цих документах, відомі, як «стандартні заходи для мінімізації ризиків».

Додаткові заходи для мінімізації ризиків, асоційованих із цим лікарським препаратом, відсутні.

VI.2.6. Запропонований план післяреєстраційного розвитку (заходи, заплановані протягом післяреєстраційного періоду)

Післяреєстраційні дослідження безпеки або ефективності препарату Софосбувір та Велпатасвір не проводять, і проведення таких досліджень не заплановане.

VI.2.7. Резюме змін, внесених до плану управління ризиками

Версія №	Дата підписання	Зміни
0.3	04-01-2023	ПУР оновлено відповідно до коментарів, отриманих від МОЗ. Відповідно, Частини I, VI та VII (Додаток-2) ПУР було оновлено
0.2	16-04-2022	ПУР оновлено відповідно до коментарів, отриманих від МОЗ. Відповідно, Частини I, VI та VII (Додаток-2) ПУР було оновлено
0.1	22-11-2021	Первинне подання