

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
для лікарського засобу
ЕЛТВІР
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг/300 мг/300 мг
(Efavirenz, Lamivudine and Tenofovir Disoproxil Fumarate)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ВІЛ є вірусом, який атакує імунну систему (природні захисні сили організму) та ослаблює її шляхом руйнації певних клітин крові, лейкоцитів (які мають назву клітини CD4 T), які є важливими для захисту організму від бактерій, вірусів та інших мікробів. Якщо лікування відсутнє, вірус ВІЛ розмножується і організм щодалі втрачає здатність опиратись інфекціям та хворобам.

Загальні тенденції епідеміології ВІЛ свідчать про зменшення кількості нових випадків інфікування та зниження смертності в країнах Африки, розташованих на південь від Сахари. З 2000 по 2012 рік частота нових випадків ВІЛ у дорослих в цих країнах зменшилась більш ніж вдвічі, тобто, розрахункова кількість нових випадків інфікування ВІЛ в 2012 році зменшилась на 1000 млн. осіб в порівнянні з показниками в 2000 році. Супутнє збільшення кількості людей, що живуть з ВІЛ, з 20,8 млн. в 2000 році до 25 млн. в 2012 році, зумовлене, головним чином, зростанням виживаності завдяки АРТ (антиретровірусна терапія); кількість смертей внаслідок СНІД знизилась з приблизно 1,4 млн. в 2000 році до 1,2 млн. в 2012 році. Загальна частота випадків у дорослих віком від 15 до 49 років сягнула піку, 0,11%, в 1997 році та знизилась до 0,05% в 2012 році. Найбільшим було зниження частоти випадків інфікування ВІЛ дітей, яка знизилась на 52% за 10 років.

Зцілення від ВІЛ неможливе, але раннє виявлення та ефективне лікування лікарськими засобами, які забезпечують припинення розмноження вірусу, забезпечує зниження кількості вірусів у крові та утримання вмісту на низькому рівні, що надає можливість людині залишатись здоровою та прожити довше. Розвиток резистентності до засобів проти ВІЛ може бути проблемою для пацієнтів, які отримують довготривалу терапію.

(Fettig, Jade et al. "Global epidemiology of HIV." Infectious disease clinics of North America vol. 28,3 (2014): 323-37)

VI.2.2. Резюме користі лікування

Безпеку та ефективність тенофовіру ДФ в комбінації з ламівудином та ефавіренцеом протягом шести років оцінювали під час застосування в терапії ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів, які не отримували лікування раніше. Пацієнти в Бразилії, Аргентині та Домініканській Республіці, які завершили участь в подвійному сліпому 144-тижневому етапі дослідження ТДФ, могли взяти участь в подальшому додатковому етапі (тижні 144 – 480). Наведені результати проміжного аналізу, проведеного через 288 тижнів. Прийом один раз на день ТДФ + ЗТС + ЕФВ протягом 288 тижнів забезпечив стагу антиретровірусну активність та подальше відновлення імунологічної системи. Прийом ТДФ не асоціювався з небажаними реакціями з боку нирок чи втратою жирових тканин кінцівок у пацієнтів, які не отримували антиретровірусну терапію раніше.

Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, Enejosa J, Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir df in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1—infected patients. HIV clinical trials. 2007 Jun 1;8(3):164- 72.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Безпеку та ефективність застосування ламівудину за декомпенсованого захворювання печінки не оцінювали.

Відсутні дані щодо безпеки та ефективності одночасного застосування комбінації ефавіренцу, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу з іншими антиретровірусними препаратами.

Безпеку та ефективність застосування препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках в терапії пацієнтів з супутньою ТБ/ВІЛ інфекцією, які отримують рифампіцин, не оцінювали. Наявні дані є недостатніми для підготовки рекомендацій щодо дозування рифампіцину під час застосування в комбінації з препаратом Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках. Отже, одночасне застосування рифампіцину та препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках не рекомендоване.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Симптоми з боку психічної та нервової системи	Є повідомлення про небажані реакції з боку психічної системи у пацієнтів, які отримували ефавіренц. Для пацієнтів з психічними розладами в анамнезі ризик серйозних небажаних реакцій з боку психічної системи є вищим. Зокрема, тяжка депресія виникала частіше у пацієнтів з депресією в анамнезі. Також протягом післяреєстраційного періоду отриманні повідомлення про випадки тяжкої депресії, смерті внаслідок самогубства, галюцинацій та психозу.	Для пацієнтів з психічними розладами в анамнезі ризик серйозних небажаних реакцій з боку психічної системи є вищим. Регулярний моніторинг пацієнтів, для виявлення симптомів з боку психічної системи сприяє мінімізації цього ризику.
Шкірні висипки та тяжкі шкірні реакції	В клінічних дослідженнях спостерігали шкірні реакції від низького до середнього ступеня тяжкості у пацієнтів, які отримували ефавіренц, які зазвичай минали при продовженні терапії. Тяжкі шкірні висипки, асоційовані з появою пухирів, вологим лущенням шкіри чи виразками, спостерігали у менше ніж 1% пацієнтів, які отримували ефавіренц. Частота випадків багатоформної еритеми та синдрому Стівенса-Джонсона становила приблизно 0,1%.	Призначення належних антигістамінних засобів та / або кортикостероїдів може покращити стерпність та пришвидшити зникнення шкірної висипки. Застосування препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках слід скасовувати пацієнтам, у яких виникає тяжка шкірна висипка, асоційована з появою пухирів, лущенням шкіри, ураженням слизових тканин та лихоманкою.
Суттєве підвищення вмісту печінкових ферментів та тяжкі	Застосування ефавіренцу не рекомендоване в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю середнього – високого ступеня тяжкості, оскільки наявні дані є	Рекомендоване скасування подальшої терапії при появі симптомів токсичного впливу на печінку, або якщо вміст

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
явища з боку печінки	недостатніми для оцінки того, чи потрібне коригування дози. Безпеку та ефективність ламівудину не оцінювали під час застосування в терапії пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки. Отже, застосовувати Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках по 600 мг / 300 мг / 300 мг в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю низького ступеня тяжкості рекомендовано з обережністю, з урахуванням істотного метаболічного перетворення ефавіренцу, опосередкованого ізоферментами системи цитохрому Р450, а також обмеженого клінічного досвіду застосування препарату в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю. При скасуванні подальшої терапії із застосуванням препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках пацієнтам, інфікованим ВІЛ та ВГВ, необхідний ретельний моніторинг для виявлення ознак загострення гепатиту.	трансаміназ перевищує рівень верхньої межі норми в > 10 разів. Слід розглядати доцільність моніторингу вмісту печінкових ферментів у пацієнтів без порушень печінкових функцій в анамнезі чи інших факторів ризику.
Аномалії нервової трубки плода (включаючи менінгомієлоцеле, розщеплення хребта або гідроцефалію), пов'язані з впливом ефавіренцу у першому триместрі вагітності	Оскільки дефекти розвитку нервової трубки виникають протягом перших 4 місяців розвитку плоду, ризик є можливим при отриманні ефавіренцу жінками протягом першого триместру вагітності. Такі пороки розвитку були виявлені у плодів мавп, яким вводили ефавіренц. Помірна кількість даних щодо жінок в період вагітності свідчить про відсутність пороків розвитку та токсичний вплив на плід / новонароджених, асоційований із тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Ламівудин можна застосовувати в період вагітності при наявності клінічної потреби. На підставі цих даних ризик пороків розвитку при медичному застосуванні є малоймовірним. У випадку пацієнток із супутнім гепатитом, які отримували ламівудин та завагітніли, потрібно пам'ятати про ризик рецидиву гепатиту після скасування подальшого прийому ламівудину. З урахуванням цих даних комбінований препарат з фіксованими дозами ефавіренцу, ламівудину та	Комбіновану терапію із застосуванням препаратів Ефавіренц / Ламівудин / Тенофовіру дизопроксил фумарат можна проводити лише у випадках, коли користь перевищує ризик. У разі підозри на аномалії розвитку кісток необхідно звернутись за консультацією до відповідного спеціаліста.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	тенофовіру дизопроксилу фумарату не можна застосовувати протягом першого триместру вагітності, а протягом подальших триместрів препарат можна застосовувати лише якщо користь перевищує ризик.	
Зміна рівня в крові та генетичний поліморфізм ізоферменту CYP2B6	Ефавіренц <i>in vivo</i> є активатором ізоферментів CYP3A4, CYP2B6 та UGT1A1. У разі одночасного застосування з ефавіренцом можливе зниження концентрації в плазмі крові сполук, які є субстратами цих ізоферментів	Одночасне застосування ефавіренцу та комбінованого препарату з фіксованими дозами протипоказане.
Токсичний вплив на нирки	Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат, таблетки по 600 мг / 300 мг / 300 мг не рекомендований пацієнтам з нирковою недостатністю середнього та високого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну [КлКР] < 50 мл/хв.). Наявні лише обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування тенофовіру дизопроксил фумарату в терапії пацієнтів зі зниженими функціями нирок (< 80 мл/хв.). У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього – високого ступеня тяжкості період напіввиведення ламівудину з плазми крові зростає внаслідок зниження кліренсу. Потрібно уникати комбінованого застосування препаратів Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат одночасно з нефротоксичними препаратами (такими, як аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір чи інтерлейкін-2).	Рекомендовано розраховувати кліренс креатиніну в усіх пацієнтів перед початком терапії та при появі клінічних показань в період терапії із застосуванням комбінованого препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат. В терапії таких показань Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат можна застосовувати лише якщо потенційна користь лікування перевищує потенційні ризики. Рекомендоване застосування меншою дозою в терапії пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв., втім це неможливе під час застосування комбінованих таблеток з фіксованими дозами. Регулярний моніторинг розрахункового кліренсу креатиніну та вмісту фосфору в сироватці крові рекомендований пацієнтам з ризиком ураження нирок. У пацієнтів, які отримують тенофовіру дизопроксил фумарат, повторна оцінка ниркових функцій

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		необхідна через один тиждень, включно з вимірюванням концентрації глюкози в крові, калію в крові та глюкози в сечі, якщо концентрація фосфору в сироватці крові становить < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну знижується до рівня, нижчого за 50 мл/хв. Якщо уникнути одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та нефротоксичних препаратів неможливо, необхідний щотижневий моніторинг ниркових функцій.
Явища з боку кісток, зумовлені проксимальною нирковою тубулопатією / зниженням мінеральної щільності кісток	В контрольованому клінічному дослідженні зниження мінеральної щільності хребців та зміна вмісту біомаркерів обміну кісткових тканин, в порівнянні з показниками до початку лікування, спостерігали у пацієнтів обох терапевтичних груп, втім у пацієнтів, які отримували тенофовіру дизопроксил фумарат, такі зміни було істотно більшими, ніж у пацієнтів з групи препарату порівняння, ставудину (обидва в комбінації з ламівудином та ефавіренцом) через 144 тижні. Оцінювали результати застосування тенофовіру в терапії ВІЛ інфікованих підлітків віком понад 12 років. В нормальних умовах мінеральна щільність хребців швидко зростає у пацієнтів цієї вікової групи. В цьому дослідженні середня швидкість збільшення кісткової маси у пацієнтів з групи тенофовіру була меншою, ніж у пацієнтів з групи плацебо.	Комбінований препарат Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в терапії підлітків віком менше 18 років можна застосовувати виключно у випадках, коли користь перевищує ризик. У разі підозри на аномалії з боку кісток необхідно звернутись за консультацією до відповідного спеціаліста.

Важливі потенційні ризики:

Ризик	Що відомо (включно з причинами, чому ризик класифікований, як потенційний)
Уролітіаз / нефролітіаз	Наявна лише обмежена інформація щодо уролітіазу / нефролітіазу.
Злоякісні новоутворення	Наявна лише обмежена інформація щодо злоякісних новоутворень.

Відсутня інформація:

Ризик	Що відомо
Застосування в терапії дітей (віком < 3 місяців чи з масою тіла менше 3,5 кг)	Наявна лише обмежена інформація щодо застосування в терапії дітей (віком < 3 місяців чи з масою тіла менше 3,5 кг)
Застосування в терапії осіб похилого віку	До клінічних досліджень ефавіренцу, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу фумарату в таблетках не була включена кількість пацієнтів віком 65 років та старше достатня для виявлення відмінності реакції від такої у молодших пацієнтів. Як правило, дозу ефавіренцу / ламівудину / тенофовіру дизопроксилу фумарату в таблетках для пацієнтів похилого віку слід обирати з обережністю, з урахуванням частішого зниження печінкових, ниркових та серцевих функцій, більшої ймовірності наявності супутніх захворювань чи отримання інших препаратів.
Застосування в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю	Застосування препарату Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках по 600 мг / 300 мг / 300 мг, не рекомендоване пацієнтам з нирковою недостатністю середнього та високого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну [КлКр] < 50 мл/хв). Наявні лише обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування тенофовіру дизопроксил фумарату в терапії пацієнтів зі зниженими функціями нирок (< 80 мл/хв). У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього – високого ступеня тяжкості період напіввиведення ламівудину з плазми крові зростає внаслідок зниження кліренсу. Потрібно уникати комбінованого застосування препаратів Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат одночасно з нефротоксичними препаратами (такими, як аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір чи інтерлейкін-2).
Розвиток нейрокогнітивних змін у ВІЛ інфікованих дітей	Наявна лише обмежена інформація щодо розвитку нейрокогнітивних змін у ВІЛ інфікованих дітей
Застосування в терапії пацієнтів з печінковою недостатністю	Безпеку та фармакокінетичні характеристики ефавіренцу не оцінювали під час застосування в терапії пацієнтів з тяжким захворюванням печінки. Отже, застосовувати Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат в таблетках по 600 мг / 300 мг / 300 мг в терапії таких пацієнтів можна застосовувати лише у випадках, коли користь перевищує ризики, та з ретельним моніторингом безпеки.

Безпека довготривалого застосування в терапії ВГВ інфікованих дітей та підлітків віком від 2 до < 12 років	Наявна лише обмежена інформація щодо безпеки довготривалого застосування в терапії ВГВ інфікованих дітей та підлітків віком від 2 до < 12 років
Безпека застосування в період вагітності та годування груддю	Оскільки дефекти розвитку нервової трубки виникають протягом перших 4 місяців розвитку плоду, ризик є можливим при отриманні ефавіренцу жінками протягом першого триместру вагітності. Такі пороки розвитку були виявлені у плодів мавп, яким вводили ефавіренц. Помірна кількість даних щодо жінок в період вагітності свідчить про відсутність пороків розвитку та токсичний вплив на плід / новонароджених, асоційований із тенофовіром дизопроксилу фумаратом. Ламівудин можна застосовувати в період вагітності при наявності клінічної потреби. На підставі цих даних ризик пороків розвитку при медичному застосуванні є малоімовірним. У випадку пацієнток із супутнім гепатитом, які отримували ламівудин та завагітніли, потрібно пам'ятати про ризик рецидиву гепатиту після скасування подальшого прийому ламівудину. З урахуванням цих даних комбінований препарат з фіксованими дозами ефавіренцу, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу фумарату не можна застосовувати протягом першого триместру вагітності, а протягом подальших триместрів препарат можна застосовувати лише якщо користь перевищує ризик.
Безпека застосування в терапії пацієнтів з нирковою недостатністю	Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат, таблетки по 600 мг / 300 мг / 300 мг не рекомендований пацієнтам з нирковою недостатністю середнього та високого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну [КлКР] < 50 мл/хв). Наявні лише обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування тенофовіру дизопроксил фумарату в терапії пацієнтів зі зниженими функціями нирок (< 80 мл/хв). У пацієнтів з нирковою недостатністю середнього – високого ступеня тяжкості період напіввиведення ламівудину з плазми крові зростає внаслідок зниження кліренсу. Потрібно уникати комбінованого застосування препаратів Ефавіренц, Ламівудин та Тенофовіру дизопроксил фумарат одночасно з нефротоксичними препаратами (такими, як аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір чи інтерлейкін-2).

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-медиків щодо застосування лікарського засобу, асоційованих ризиків та рекомендацій з їхньої мінімізації. У відповідних розділах Інструкції з медичного застосування також наведена інформація з проблем безпеки. Заходи, вказані в цих документах, відомі, як стандартні заходи для мінімізації ризиків.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків застосування цього лікарського засобу відсутні.

VI.2.6. Запропонований план післяреєстраційного розвитку (запланована діяльність протягом післяреєстраційного періоду)

Післяреєстраційні дослідження безпеки чи ефективності не проводять і проведення таких досліджень ефавіренцу, ламівудину та тенофовіру не заплановане.

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

Незастосовне.