

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

### **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг (каботегравір)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг. У ПУР детально описані важливі ризики, пов'язані з лікарським засобом Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, способи мінімізації цих ризиків та способи отримання додаткової інформації про ризики та невизначеності, пов'язані з лікарським засобом Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг (недостатня інформація).

Інструкція про медичне застосування лікарського засобу (ІМЛЗ) Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, містять важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо способу застосування лікарського засобу Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг.

Це резюме ПУР лікарського засобу Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, слід читати у контексті всієї наведеної у ПУР інформації, включаючи звіт про оцінку його безпеки та результати досліджень, що є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни існуючих будуть внесені до майбутніх оновлень ПУР для лікарського засобу Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг.

#### **I. Лікарський засіб та показання до застосування**

Апретюд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 30 мг, показані у поєднанні з практикою безпечного сексу для короткострокової доконтактної профілактики (ДКП) з метою зниження ризику інфікування ВІЛ-1 статевим шляхом у осіб із групи ризику звагою не менше 35 кг.

Таблетки каботегравіру можна застосовувати у вигляді:

- початкового перорального періоду для оцінки переносності каботегравіру перед введенням ін'єкції каботегравіру.
- пероральної ДКП для осіб, які пропустили заплановану ін'єкцію каботегравіру.

Він містить діючу речовину каботегравір і застосовується перорально.

Додаткову інформацію про оцінку переваг препарату Апретюд можна знайти в EPAR Апретюд, у тому числі у його стислому резюме, доступному на вебсайті ЕМА (Європейське агентство з лікарських засобів), на вебсторінці лікарського засобу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apretude>

#### **II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та заходи для запобігання чи мінімізації ризиків або подальша характеристика цих ризиків**

Нижче наведено важливі ризики лікарського засобу Апретюд, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу Апретюд.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків лікарських засобів можуть включати:

- надання пацієнтам та фахівцям у сфері охорони здоров'я інформації про особливості застосування, такі як попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного використання, описані в ІМЗЛЗ;
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- затверджена форма випуску – кількість лікарського засобу в упаковці вибирають таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- категорія відпуску лікарського засобу – спосіб одержання лікарського засобу пацієнтом (наприклад, рецептурний/безрецептурний відпуск), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи являють собою *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

У випадку лікарського засобу Апретюд ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризиків*, згаданими під відповідними важливими ризиками нижче.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції збирається безперервно і регулярно аналізується, включаючи оцінку РОЗБ. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання лікарського засобу Апретюд, ще не доступна, вона вказана нижче як «Відсутня інформація».

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками лікарського засобу Апретюд, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб безпечно приймати лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це встановлені ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Апретюд. Потенційні ризики – це ризики, стосовно яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу можливий на основі наявних даних, але він ще не був встановлений та потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, якої наразі недостатньо і її необхідно зібрати (наприклад, щодо довготривалого застосування засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Гепатотоксичність
	Сероконверсія ВІЛ-1
	Розвиток резистентності: <ul style="list-style-type: none"> <li>• В учасників, які починають САВ з нерозпізнаною або гострою інфекцією ВІЛ-1.</li> <li>• Внаслідок проривної ВІЛ-1-інфекції під час САВ ППП або САВ ТД та пізньої діагностики</li> <li>• Потенційний ризик інфікування ВІЛ-1 під час "ФК-хвоста» та коли діагностика затягується або ефективна АРВ-терапія не розпочинається вчасно.</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	Помилки застосування лікарського засобу, включаючи недотримання режиму лікування
Відсутня інформація	Застосування у період вагітності та годування груддю

## II.B Резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Клінічні випробування показали, що тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів (трансамініт) може виникати при прийомі ДКП САВ з низки причин; такі події не є поширеними. Гепатотоксичність (медикаментозне ураження печінки [МУП]) вважається ідентифікованим ризиком САВ. Дані програми клінічних випробувань ДКП САВ підтверджують наявність цього ризику, як докладно описано нижче.
Фактори та групи ризику	Повідомлялося про гепатотоксичність у обмеженої кількості осіб, які отримували САВ з відомим раніше наявним захворюванням печінки або без нього.
Заходи з мінімізації ризику	Рутинні заходи з мінімізації ризику: <ul style="list-style-type: none"><li>• ІМЛЗ, розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції».</li><li>• Рекомендації щодо моніторингу біохімічних показників печінки включені до розділу «Особливості застосування» ІМЛЗ.</li><li>• Цей лікарський засіб відпускається тільки за рецептом.</li></ul> Додаткові заходи з мінімізації ризику: Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.

<b>Важливий ідентифікований ризик: Сероконверсія ВІЛ-1</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Під час дослідження НРТН 083 у групі САВ було зареєстровано 13 випадків зараження. Чотири випадки зараження сталися під час дослідження НРТН 084 в групі САВ. Кількість випадків зараження при прийомі САВ була низькою, а кількість випадків зараження, спричинених можливим недотриманням режиму лікування, ще нижчою. Однак було зареєстровано такі випадки в контрольованих клінічних випробуваннях; у реальній клінічній практиці може бути більше випадків, коли люди з групи ризику не можуть повністю дотримуватись режиму дозування або інших стратегій профілактики.
Фактори та групи ризику	Численні фактори, включаючи людей, які не дотримуються режиму дозування та інші стратегії профілактики під час прийому ДКП САВ, можуть бути пов'язані з ризиком сероконверсії.

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділи «Показання», «Особливості застосування»</li> <li>• Особам слід повторно підтверджувати свою ВІЛ-негативність при кожному візиті для ін'єкцій.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список для лікарів та картку-нагадування для осіб із групи ризику)</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі <a href="#">II.C</a> цього резюме.</p>

<p><b>Важливий ідентифікований ризик: Розвиток резистентності:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В учасників, які починають САВ з нерозпізнаною або гострою інфекцією ВІЛ-1.</li> <li>• Внаслідок проривної ВІЛ-1-інфекції під час САВ ППП або САВ ТД та пізньої діагностики</li> <li>• Потенційний ризик інфікування ВІЛ-1 під час "ФК-хвоста" та коли діагностика затягується або ефективна АРВ-терапія не розпочинається вчасно.</li> </ul>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>У дослідженні HPTN 083 було зареєстровано 4 поширені/вихідні випадки ВІЛ-інфекції, коли учасники інфікувалися ВІЛ під час отримання ДКП САВ. З чотирьох учасників у одного розвинулася резистентність до препаратів класу INSTI.</p> <p>У дослідженні HPTN 083 було 7 учасників із випадковими інфекціями, 3 у період ППП та 4 під час своєчасних ін'єкцій. З цих випадків 4/7 учасників продемонстрували резистентність до INSTI.</p> <p>Серед учасників було зареєстровано 5 випадків зараження, які відбулися <math>\geq 6</math> місяців після останньої дози ДКП САВ (під час ФК-хвоста); у жодного з цих учасників не було виявлено резистентності до INSTI.</p> <p><u>HPTN 084</u></p> <p>Чотири випадки ВІЛ-інфекції (0,25%) сталися у групі САВ та 36 (1,85%) у групі TDF/FTC. Два випадки інфікування сталися у жінок, які останнім часом не зазнавали експозиції перорального САВ і не робили ін'єкцій; крім того, два випадки інфікування сталися під час ін'єкційної фази дослідження.</p> <p>Результати генотипування ВІЛ були доступні для трьох із чотирьох учасників групи САВ. Серйозних мутацій резистентності до INSTI не було виявлено. У одного з трьох учасників при першому візиті з наявною віремією було виявлено мутацію інтегрази (L74I). Ця мутація вважається поліморфізмом і була виявлена в декількох учасників групи TDF/FTC.</p>

Фактори та групи ризику	<p>У деяких випадках у закладі охорони здоров'я може не бути доступу до діагностичного аналізу на ВІЛ, рівень чутливості якого дозволяє виявити ВІЛ-інфекцію на ранніх стадіях гострого періоду інфекції. Затримка в підтвердженні позитивного ВІЛ-статусу людини може збільшити ризик розвитку резистентності, оскільки людина не буде переведена на супресивну АРВ-схему.</p> <p>Затримка в діагностиці ВІЛ із затримкою початку повністю супресивної АРВ-терапії може сприяти вибору варіантів, резистентних до INSTI.</p> <p>Неповне дотримання ДКП або інших профілактичних стратегій є можливим фактором ризику зараження ВІЛ та подальшого розвитку резистентності до лікарського засобу. Особам, які можуть наражатися на ризик недотримання заздалегідь визначеного графіка візитів та ін'єкцій, або хто може припинити прийом ДКП САВ, або пропустити заплановані прийоми, не повідомляючи своєму лікарю, або не слідувати іншим профілактичним стратегіям, може не підходити ін'єкція ТД для профілактики ВІЛ.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЗ, розділи «Показання», «Особливості застосування»</li> <li>• Особам слід повторно підтверджувати свою ВІЛ-негативність при кожному візиті для ін'єкцій.</li> </ul>
	<p>Додаткові заходи з мінімізації ризику</p> <p>Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список для лікарів та картку-нагадування для осіб із групи ризику)</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.</p>

<b>Важливий потенційний ризик: Помилки застосування лікарського засобу (включаючи недотримання режиму лікування)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>ДКП САВ як препарат ДКП тривалої дії можна вважати новим, і на початковому етапі може знадобитися додаткова обережність, щоб уникнути помилок застосування лікарського засобу, які включають помилки при призначенні, відпуску, зберіганні, приготуванні та застосуванні лікарського засобу. Якщо ДКП САВ вводиться не відповідно до ІМЗ і якщо люди не дотримуються режиму застосування ДКП САВ, це також може негативно вплинути на ефективність ДКП САВ. Такі випадки можуть охоплювати, наприклад, якщо особа з групи ризику не отримує повторних ін'єкцій у межах зазначеного вікна дозування, особа з групи ризику не дотримується правил візитів для ін'єкцій, ДКП САВ ТД припиняється без повного з'ясування наявного ризику зараження ВІЛ для даної особи і без розгляду альтернативних варіантів ДКП, якщо це необхідно. Ці фактори можуть негативно вплинути на те, наскільки ефективним є САВ, призводить до потенційної сероконверсії ВІЛ та/або розвитку резистентності.</p>

	<p><u>Клінічні випробування</u> Під час базових досліджень НРТН 083 та 084 відбулася була отримана невелика кількість повідомлень про помилки застосування, які включали затримки у дозуванні, певні помилки дозування, наприклад, неправильний об'єм введеного препарату та використання неправильного розміру голки. У дослідженні НРТН 083 не повідомлялося про жодні побічні явища, спричинені цими помилками застосування, а побічні явища, про які повідомлялося у дослідженні НРТН 084, не охоплювали будь-які випадки сероконверсії ВІЛ, резистентності до лікарського засобу чи проблеми недостатньої ефективності.</p> <p><u>Застосування в післяреєстраційному періоді</u> Невелика кількість (n=11) випадків медичних помилок (включаючи неправильне застосування, витікання з флакона, недостатнє дозування, неправильне зберігання препарату) була зареєстрована через рік після першого запуску на ринок ДКП САВ. Ці випадки зазвичай погано документувалися. Не було зареєстровано жодного випадку сероконверсії чи резистентності до ВІЛ внаслідок зареєстрованих помилок застосування лікарського засобу.</p> <p>Отримано кілька післяреєстраційних повідомлень, що описують недотримання режиму лікування окремими особами, наприклад коли введення дози виходить за межі вікна/графіка дозування та/або люди пропускають візит для ін'єкції. У більшості випадків не повідомлялося про будь-які побічні явища внаслідок недотримання режиму лікування, а також про сероконверсію або резистентність до лікарського засобу внаслідок зазначених помилок застосування лікарського засобу.</p>
Фактори та групи ризику	<p>ДКП САВ є ін'єкційним препаратом тривалої дії, і існує ризик того, що якщо ДКП САВ вводиться не відповідно до ІМЗ, пацієнт може отримати недостатню дозу 'або якщо людина пропустить дозу, це потенційно може призвести до того, що ДКП САВ буде менш ефективною.</p> <p>Особам, які можуть наражатися на ризик недотримання заздалегідь визначеного графіка візитів та ін'єкцій, або хто може припинити прийом ДКП САВ, або пропустити заплановані прийоми, не повідомляючи своєму лікарю, або не слідувати іншим профілактичним стратегіям, може не підходити ін'єкція ТД для профілактики ВІЛ.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику: Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список для лікарів та картку-нагадування для осіб із групи ризику)</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p><i>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі П.С цього резюме.</i></p>

<b>Відсутня інформація: Використання при вагітності та грудному вигодовуванні.</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Безпека САВ у період вагітності та годування груддю не встановлена. Жодних досліджень щодо використання САВ для лікування ВІЛ або як ДКП у вагітних і жінок, що годують груддю, не проводилося. Клінічний досвід застосування КПК під час вагітності обмежений та відсутній при годуванні груддю.</p> <p>На дату припинення збору даних (5 листопада 2020 р.) у дослідженні NPTN 084 було зареєстровано 49 підтверджених (визначених як перший позитивний результат аналізу на вагітність, за яким слідував позитивний результат підтверджувального аналізу не менше ніж через 4 тижні або підтвердження іншим методом) випадків вагітності. З них було 29 підтверджених випадків вагітності під час використання ДКП САВ. У групах лікування підтверджені результати вагітності спостерігалися з подібною частотою.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Реєстр щодо застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (APR)</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.</p>

## **II.C План післяреєстраційного розвитку**

### **II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Щодо лікарського засобу Апретурд немає жодних досліджень, які були б умовою отримання реєстраційного посвідчення або конкретним зобов'язанням компанії ВРП.

### **II.C.2 Інші дослідження у плані післяреєстраційного розвитку**

#### **Коротка та повна назва дослідження:**

Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності

#### **Мета дослідження:**

Це 5-річне проспективне неінтервенційне дослідження буде спрямоване на краще розуміння групи населення, що отримує САВ ТД для ДКП, у повсякденній клінічній практиці, характеристики використання, дотримання режиму лікування, клінічну ефективність, сероконверсію та випадки припинення лікування у післяреєстраційний період, гепатотоксичність і моніторингу резистентності серед осіб із сероконверсією.

#### **Коротка та повна назва дослідження:**

Реєстр щодо застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (APR) для моніторингу застосування ДКП САВ ТД під час вагітності.

#### **Мета дослідження:**

APR — це міжнародний реєстр, за допомогою якого відстежують пренатальну експозицію антиретровірусних (АРВ) препаратів з метою виявлення потенційного збільшення ризику вроджених дефектів за допомогою проспективного реєстраційного когортного дослідження

експозиції. Основною метою реєстру є моніторинг вроджених дефектів серед вагітних, які отримували АРВ-препарати. У реєстрі ведеться моніторинг вагітностей з пренатальною експозицією АРВ-препаратів, що використовуються для ДКП, з моменту схвалення АРВ-препаратів, що використовуються як пероральна ДКП.

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, 600 мг(3 мл)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл). У ПУР детально описано наступне: важливі ризики для лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл), їх мінімізація, а також способи отримання додаткової інформації про ризики та сумніви щодо застосування лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл) (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу (ІМЛЗ) Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл), містять важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо способу застосування лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл).

Це резюме ПУР лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл), слід читати у контексті всієї наведеної у ПУР інформації, включаючи звіт про оцінку його безпеки та результати досліджень, що є частиною Європейського публічного звіту з оцінки лікарського засобу (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни існуючих будуть внесені до майбутніх оновлень ПУР для лікарського засобу Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл).

### **I. Лікарський засіб та показання до застосування**

Апретюд, суспензія для ін'єкцій пролонгованої дії, по 600 мг (3 мл), показана у поєднанні з практикою безпечного сексу для доконтактної профілактики з метою зниження ризику інфікування ВІЛ-1 статевим шляхом у осіб із групи ризику звагою не менше 35 кг. Він містить діючу речовину каботегравір і застосовується у вигляді внутрішньом'язової ін'єкції.

Додаткову інформацію про оцінку переваг препарату Апретюд можна знайти в EPAR Апретюд, у тому числі у його стислому резюме, доступному на вебсайті ЕМА (Європейське агентство з лікарських засобів), на вебсторінці лікарського засобу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/apretude>

### **II. Ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу, та заходи для запобігання чи мінімізації ризиків або подальшої характеристики ризиків**

Нижче наведено важливі ризики лікарського засобу Апретюд, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання додаткової інформації про ризики лікарського засобу Апретюд.

Заходи з мінімізації ідентифікованих ризиків лікарських засобів можуть включати:

- надання пацієнтам та фахівцям у сфері охорони здоров'я інформації про особливості застосування, такі як попередження, запобіжні заходи та рекомендації щодо належного використання, описані ІМЛЗ;
- Важливі рекомендації на упаковці лікарського засобу;
- затверджена форма випуску – кількість лікарського засобу в упаковці вибирають таким чином, щоб забезпечити правильне застосування лікарського засобу;
- категорія відпуску лікарського засобу – спосіб одержання лікарського засобу пацієнтом (наприклад, рецептурний/безрецептурний відпуск), може допомогти мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи являють собою *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

У випадку лікарського засобу Апретюд ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризиків*, згаданими під відповідними важливими ризиками нижче.

На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції збирається безперервно і регулярно аналізується, включаючи оцінку РОЗБ. Ці заходи становлять *рутинні заходи з фармаконагляду*.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання лікарського засобу Апретюд, ще не доступна, вона вказана нижче як «Відсутня інформація».

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації

Важливими ризиками лікарського засобу Апретюд, є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб безпечно вводити лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це встановлені ризики, пов'язані із застосуванням лікарського засобу Апретюд. Потенційні ризики – це ризики, стосовно яких зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу можливий на основі наявних даних, але він ще не був встановлений та потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, якої наразі недостатньо і її необхідно зібрати (наприклад, щодо довготривалого застосування засобу);

Перелік важливих ризиків та відсутня інформація	
Важливі ідентифіковані ризики	Гепатотоксичність
	Сероконверсія ВІЛ-1
	Розвиток резистентності: <ul style="list-style-type: none"> <li>В учасників, які починають САВ з нерозпізнаною або гострою інфекцією ВІЛ-1.</li> <li>Внаслідок проривної ВІЛ-1-інфекції під час САВ ППП або САВ ТД та пізньої діагностики</li> </ul> Потенційний ризик інфікування ВІЛ-1 під час "ФК-хвоста" та коли діагностика затягується або ефективна АРВ-терапія не розпочинається вчасно
Важливі потенційні ризики	Помилки застосування лікарського засобу, включаючи недотримання режиму лікування
Відсутня інформація	Застосування у період вагітності та годування груддю

## II.B Резюме важливих ризиків

Важливий ідентифікований ризик: Гепатотоксичність	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Клінічні випробування показали, що тимчасове підвищення рівня печінкових ферментів (трансамініт) може виникати при прийомі ДКП САВ з низки причин; такі події не є поширеними. Гепатотоксичність (медикаментозне ураження печінки [МУП]) вважається ідентифікованим ризиком САВ. Дані програми клінічних випробувань ДКП САВ підтверджують наявність цього ризику, як докладно описано нижче.
Фактори та групи ризику	Повідомлялося про гепатотоксичність у обмеженої кількості осіб, які отримували САВ з відомим раніше наявним захворюванням печінки або без нього.

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділи «Особливості застосування», «Побічні реакції».</li> <li>• Рекомендації щодо моніторингу біохімічних показників печінки включені до розділу «Особливості застосування» ІМЛЗ.</li> <li>• Цей лікарський засіб відпускається тільки за рецептом.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі П.С цього резюме.</p>
<b>Важливий ідентифікований ризик: Сероконверсія ВІЛ-1</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Під час дослідження НРТН 083 у групі САВ було зареєстровано 13 випадків зараження. Чотири випадки зараження сталися під час дослідження НРТН 084 в групі САВ. Кількість випадків зараження при прийомі САВ була низькою, а кількість випадків зараження, спричинених можливим недотриманням режиму лікування, ще нижчою. Однак було зареєстровано такі випадки в контрольованих клінічних випробуваннях; у реальній клінічній практиці може бути більше випадків, коли люди з групи ризику не можуть повністю дотримуватись режиму дозування або інших стратегій профілактики.</p>
Фактори та групи ризику	<p>Численні фактори, включаючи людей, які не дотримуються режиму дозування та інші стратегії профілактики під час прийому ДКП САВ, можуть бути пов'язані з ризиком сероконверсії.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділи «Показання», «Особливості застосування»</li> <li>• Особам слід повторно підтверджувати свою ВІЛ-негативність при кожному візиті для ін'єкцій</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список для лікарів та картку-нагадування для осіб із групи ризику).</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі П.С цього резюме.</p>

<b>Важливий ідентифікований ризик: Розвиток резистентності:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• В учасників, які починають САВ з нерозпізнаною або гострою інфекцією ВІЛ-1.</li> <li>• Внаслідок проривної ВІЛ-1-інфекції під час САВ ППП або САВ ТД та пізньої діагностики</li> <li>• Потенційний ризик інфікування ВІЛ-1 під час "ФК-хвоста" та коли діагностика затягується або ефективна АРВ-терапія не розпочинається вчасно.</li> </ul>	

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>У дослідженні HPTN 083 було зареєстровано 4 поширені/вихідні випадки ВІЛ-інфекції, коли учасники інфікувалися ВІЛ під час отримання ДКП САВ. З чотирьох учасників у одного розвинулася резистентність до препаратів класу INSTI.</p> <p>У дослідженні HPTN 083 було 7 учасників із випадковими інфекціями, 3 у період ППП та 4 під час своєчасних ін'єкцій. З цих випадків 4/7 учасників продемонстрували резистентність до INSTI.</p> <p>Серед учасників було зареєстровано 5 випадків зараження, які відбулися <math>\geq 6</math> місяців після останньої дози ДКП САВ (під час ФК-хвоста); у жодного з цих учасників не було виявлено резистентності до INSTI.</p> <p><u>HPTN 084</u></p> <p>Чотири випадки ВІЛ-інфекції (0,25%) сталися у групі САВ та 36 (1,85%) у групі TDF/FTC. Два випадки інфікування сталися у жінок, які останнім часом не зазнавали експозиції перорального САВ і не робили ін'єкцій; крім того, два випадки інфікування сталися під час ін'єкційної фази дослідження.</p> <p>Результати генотипування ВІЛ були доступні для трьох із чотирьох учасників групи САВ. Серйозних мутацій резистентності до INSTI не було виявлено. У одного з трьох учасників при першому візиті з наявною віремією було виявлено мутацію інтегрази (L74I). Ця мутація вважається поліморфізмом і була виявлена в декількох учасників групи TDF/FTC.</p>
Фактори та групи ризику	<p>У деяких випадках у закладі охорони здоров'я може не бути доступу до діагностичного аналізу на ВІЛ, рівень чутливості якого дозволяє виявити ВІЛ-інфекцію на ранніх стадіях гострого періоду інфекції. Затримка в підтвердженні позитивного ВІЛ-статусу людини може збільшити ризик розвитку резистентності, оскільки людина не буде переведена на супресивну АРВ-схему.</p> <p>Затримка в діагностиці ВІЛ із затримкою початку повністю супресивної АРВ-терапії може сприяти вибору варіантів, резистентних до INSTI.</p> <p>Неповне дотримання ДКП або інших профілактичних стратегій є можливим фактором ризику зараження ВІЛ та подальшого розвитку резистентності до лікарського засобу. Особам, які можуть наражатися на ризик недотримання заздалегідь визначеного графіка візитів та ін'єкцій, або хто може припинити прийом ДКП САВ, або пропустити заплановані прийоми, не повідомляючи своєму лікарю, або не слідувати іншим профілактичним стратегіям, може не підходити ін'єкція ТД для профілактики ВІЛ.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ІМЛЗ, розділи «Показання», «Особливості застосування»</li> <li>• Особам слід повторно підтверджувати свою ВІЛ-негативність при кожному візиті для ін'єкцій.</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список для лікарів та картку-нагадування для осіб із групи ризику)</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.</p>

<b>Важливий потенційний ризик: Помилки застосування лікарського засобу (включаючи недотримання режиму лікування)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>ДКП САВ як препарат ДКП тривалої дії можна вважати новим, і на початковому етапі може знадобитися додаткова обережність, щоб уникнути помилок застосування лікарського засобу, які включають помилки при призначенні, відпуску, зберіганні, приготуванні та застосуванні лікарського засобу. Якщо ДКП САВ вводиться не відповідно до ІМЗ і якщо люди не дотримуються режиму застосування ДКП САВ, це також може негативно вплинути на ефективність ДКП САВ. Такі випадки можуть охоплювати, наприклад, якщо особа з групи ризику не отримує повторних ін'єкцій у межах зазначеного вікна дозування, особа з групи ризику не дотримується правил візитів для ін'єкцій, ДКП САВ ТД припиняється без повного з'ясування наявного ризику зараження ВІЛ для даної особи і без розгляду альтернативних варіантів ДКП, якщо це необхідно. Ці фактори можуть негативно вплинути на те, наскільки ефективним є САВ, призводить до потенційної сероконверсії ВІЛ та/або розвитку резистентності.</p> <p><u>Клінічні випробування</u> Під час базових досліджень НРТН 083 та 084 відбулася була отримана невелика кількість повідомлень про помилки застосування, які включали затримки у дозуванні, певні помилки дозування, наприклад, неправильний об'єм введеного препарату та використання неправильного розміру голки. У дослідженні НРТН 083 не повідомлялося про жодні побічні явища, спричинені цими помилками застосування, а побічні явища, про які повідомлялося у дослідженні НРТН 084, не охоплювали будь-які випадки сероконверсії ВІЛ, резистентності до лікарського засобу чи проблеми недостатньої ефективності.</p> <p><u>Застосування в післяреєстраційному періоді</u> Невелика кількість (n=11) випадків медичних помилок (включаючи неправильне застосування, витікання з флакона, недостатнє дозування, неправильне зберігання препарату) була зареєстрована через рік після першого запуску на ринок ДКП САВ. Ці випадки зазвичай погано документувалися. Не було зареєстровано жодного випадку сероконверсії чи резистентності до ВІЛ внаслідок зареєстрованих помилок застосування лікарського засобу.</p> <p>Отримано кілька післяреєстраційних повідомлень, що описують недотримання режиму лікування окремими особами, наприклад коли введення дози виходить за межі вікна/графіка дозування та/або люди пропускають візит для ін'єкції. У більшості випадків не повідомлялося про будь-які побічні явища внаслідок недотримання режиму лікування, а також про сероконверсію або резистентність до лікарського засобу внаслідок зазначених помилок застосування лікарського засобу.</p>
Фактори та групи ризику	<p>ДКП САВ є ін'єкційним препаратом тривалої дії, і існує ризик того, що якщо ДКП САВ вводиться не відповідно до ІМЗ, пацієнт може отримати недостатню дозу або якщо людина пропустить дозу, це потенційно може призвести до того, що ДКП САВ буде менш ефективною.</p> <p>Особам, які можуть наражатися на ризик недотримання заздалегідь визначеного графіка візитів та ін'єкцій, або хто може припинити прийом ДКП САВ, або пропустити заплановані прийоми, не повідомляючи своєму лікарю, або не слідувати іншим профілактичним стратегіям, може не підходити ін'єкція ТД для профілактики ВІЛ.</p>

Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ІМЛЗ, розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику:</p> <p>Інформаційні матеріали щодо ДКП САВ (включаючи інформаційні керівництва для лікарів та осіб з групи ризику, контрольний список</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.</p>

<b>Відсутня інформація: Застосування у період вагітності та годування груддю</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Безпека САВ у період вагітності та годування груддю не встановлена. Жодних досліджень щодо використання САВ для лікування ВІЛ або як ДКП у вагітних і жінок, що годують груддю, не проводилося. Клінічний досвід застосування КПК під час вагітності обмежений та відсутній при годуванні груддю.</p> <p>Через ТД-характер ін'єкції САВ експозиція препарату може статися під час зачаття і протягом усього періоду вагітності, навіть якщо ін'єкції були припинені, як тільки вагітність була виявлена. У післяреєстраційному періоді люди будуть проінформовані про те, що САВ слід використовувати під час вагітності лише якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик для плода. Оскільки САВ виявляють у системному кровообігу протягом 12 місяців або довше після ін'єкції, слід враховувати можливість впливу на плід під час вагітності.</p> <p>На дату припинення збору даних (5 листопада 2020 р.) у дослідженні NPTN 084 було зареєстровано 49 підтверджених (визначених як перший позитивний результат аналізу на вагітність, за яким слідував позитивний результат підтверджувального аналізу не менше ніж через 4 тижні або підтвердження іншим методом) випадків вагітності. З них було 29 підтверджених випадків вагітності під час використання ДКП САВ. У групах лікування підтверджені результати вагітності спостерігалися з подібною частотою.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ІМЛЗ, розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю».</li> </ul> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризику Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: Реєстр щодо застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (APR)</p> <p>Огляд плану післяреєстраційного розвитку див. у розділі II.C цього резюме.</p>

## **II.C План післяреєстраційного розвитку**

### **II.C.1 Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Щодо лікарського засобу Апретюд немає жодних досліджень, які були б умовою отримання реєстраційного посвідчення або конкретним зобов'язанням компанії ВРП.

### **II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку**

#### **Коротка та повна назва дослідження:**

Когортне дослідження ДКП САВ ТД в ЄС для оцінки прихильності до терапії та ефективності й моніторингу безпеки та резистентності

#### **Мета дослідження:**

Це 5-річне проспективне неінтервенційне дослідження буде спрямоване на краще розуміння групи населення, що отримує САВ ТД для ДКП, у повсякденній клінічній практиці, характеристики використання, дотримання режиму лікування, клінічну ефективність, сероконверсію та випадки припинення лікування у післяреєстраційний період, гепатотоксичність і моніторингу резистентності серед осіб із сероконверсією.

#### **Коротка та повна назва дослідження:**

Реєстр щодо застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (APR) для моніторингу застосування ДКП САВ ТД під час вагітності.

#### **Мета дослідження:**

APR — це міжнародний реєстр, за допомогою якого відстежують пренатальну експозицію антиретровірусних (АРВ) препаратів з метою виявлення потенційного збільшення ризику вроджених дефектів за допомогою проспективного реєстраційного когортного дослідження експозиції. Основною метою реєстру є моніторинг вроджених дефектів серед вагітних, які отримували АРВ-препарати. У реєстрі ведеться моніторинг вагітностей з пренатальною експозицією АРВ-препаратів, що використовуються для ДКП, з моменту схвалення АРВ-препаратів, що використовуються як пероральна ДКП