

6.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Ritonavir Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

6.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

W 1981 roku amerykańskie Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom (CDC - Centers for Disease Control and Prevention) odnotowało nietypową liczbę przypadków zapalenia płuc wywołanego przez grzyby z gatunku *Pneumocystis carinii* (pneumocytoza) oraz raka (mięsak Kaposiego) wśród homoseksualnych mężczyzn w niektórych rejonach Stanów Zjednoczonych. Były to pierwsze zgłoszone przypadki zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS). Dwadzieścia lat później z powodu epidemii HIV/AIDS zmarło, jak się szacuje, 21,8 miliona ludzi, a kolejnych 36,1 miliona żyje z zakażeniem HIV. Około 95% z nich to mieszkańcy krajów nieuprzemysłowionych, z niewielkimi zasobami finansowymi do walki z epidemią HIV/AIDS. Ponad 90% ludzi żyjących z HIV/AIDS nie ma świadomości zakażenia, a nawet gdyby o nim wiedzieli, leczenie przeciwretrowirusowe (ang. antiretroviral therapies, ART) byłoby dla nich niedostępne. Większość spośród osób dotkniętych HIV/AIDS jest w wieku produkcyjnym, gdy wsparciem ekonomicznym służy się dzieciom i starszym członkom rodziny. Większość z nich również otrzyma minimalną opiekę, gdy w końcu rozwinie się u nich choroba związana z AIDS. Z wielu względów epidemia HIV/AIDS w skali świata stanowi ogromną tragedię dla ludzkości¹.

6.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Rytonawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV-1) u dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych.

Wyniki badania, w którym rytonawir stosowano u pacjentów z zakażeniem HIV-1 w leczeniu wspomagającym razem z innym lekiem (m.in. z zydowudyną, stawudyną, dydanozyną i zalcytabiną) wykazały zmniejszenie śmiertelności i występowania objawów związanych z AIDS.

W innym badaniu podawanie samego rytonawiru lub rytonawiru w połączeniu z zydowudyną pacjentom z zakażeniem HIV-1, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwretrowirusowych, wykazano korzystne skutki terapii.

W jednym badaniu u zakażonych HIV dzieci uzyskano dobrą odpowiedź na trwające 48 tygodni leczenie trzema lekami (rytonawir, zydowudyna i lamiwudyna).

W jednym badaniu 50 dzieci z zakażeniem HIV-1 w wieku od 4 tygodni do 2 lat otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin razem z zydowudyną w dawce 160 mg/m² pc. co 8 godzin i lamiwudyną w dawce 4 mg/kg mc. co 12 godzin. Odpowiedź była podobna w obu schematach dawkowania i u pacjentów w różnym wieku.

W innym badaniu 76 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat zakażonych HIV-1 otrzymywało rytonawir w dawce 350 lub 450 mg/m² pc. co 12 godzin razem z lamiwudyną i stawudyną. Korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano w 48. tygodniu.

Wprawdzie badania te przeprowadzono z zastosowaniem leku referencyjnego (Norvir[®], AbbVie Ltd., UK) i nie przeprowadzono żadnego badania, które oceniałoby przewidywane korzyści z zastosowania rytonawiru firmy Sandoz, ale należy uwzględnić podobieństwo obu leków.

6.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania rytonawiru w postaci tabletek 100 mg u pacjentów z chorobą wątroby, chorobą nerek, u kobiet w ciąży i karmiących piersią, a także u osób w podeszłym wieku i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

6.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 6-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nieprawidłowy zapis EKG (wydłużenie PR)	Wykazano, że rytonawir powoduje u niektórych zdrowych dorosłych osób zmiany w zapisie EKG (niewielkie bezobjawowe wydłużenie odstępu PR). U pacjentów z istniejącą chorobą serca lub u pacjentów przyjmujących leki wpływające na EKG (wydłużające odstęp PR), w rzadkich przypadkach informowano o bloku przedsionkowo-komorowym II° lub III° podczas stosowania rytonawiru.	Istnieje możliwość zapobiegania. Podczas leczenia lekarz powinien regularnie kontrolować EKG pacjenta.
Zaburzenie, w którym układ odpornościowy pacjenta zwalcza tkanki jego organizmu (zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej w postaci zaburzeń autoimmunologicznych (tj. choroba Gravesa- Basedowa)	Zgłaszano występowanie zaburzenia, w którym układ odpornościowy pacjenta zwalcza tkanki jego organizmu (choroba Gravesa- Basedowa).	Istnieje możliwość zapobiegania. Pacjent powinien poinformować lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek zaburzeń układu odpornościowego w trakcie leczenia.

Tabela 6-6 Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Interakcje lekowe z inhibitorami proteazy HCV	U pacjentów z zapaleniem wątroby otrzymujących leczenie polegające na podaniu kilku leków przeciwretrowirusowych istnieje zwiększone ryzyko zagrażającej życiu choroby wątroby.
Ryzyko krwawienia	Istnieją doniesienia o nasilonym krwawieniu u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (hemofilia), otrzymujących inhibitory proteazy.
Martwica kości (osteonekroza)	Przypadki martwicy kości zgłaszano u pacjentów z zaawansowaną chorobą wywołaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu.

Tabela 6-7 Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
Ciężka choroba wątroby (zaburzenia czynności wątroby)	Nie badano bezpieczeństwa stosowania rytonawiru u pacjentów z ciężką chorobą wątroby (zaburzeniami czynności wątroby).
Ciężka choroba nerek (zaburzenia czynności nerek)	U pacjentów przyjmujących rytonawir notowano występowanie choroby nerek (ostra niewydolność nerek).
Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią	Istnieje ograniczona liczba danych dotyczących stosowania rytonawiru u kobiet w ciąży i karmiących piersią.
Ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rytonawiru w postaci tabletek 100 mg u	Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności rytonawiru u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Rytonawir w tabletkach powlekanych o mocy 100 mg stosuje się u dzieci w wieku 2 lat lub starszych, młodzieży i dorosłych, zakażonych HIV (wirusem wywołującym AIDS). Rytonawiru w tabletkach powlekanych

zakażonych HIV-1 pacjentów, w tym dzieci	o mocy 100 mg nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 2 lat, chyba że zdecydowanie zaleci to lekarz.
Osoby w podeszłym wieku	Wyniki badania oceniającego działanie organizmu na lek wykazały, że u osób w podeszłym wieku zmiana dawkowania nie jest konieczna.

6.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

6.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

6.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
1.1	17.06.2015	<p>Dodano następujące zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej w postaci zaburzeń autoimmunologicznych (tj. choroba Gravesa-Basedowa) <p>Istotne potencjalne zagrożenie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interakcje lekowe z inhibitorami proteazy HCV <p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rytonawiru w postaci tabletek 100 mg u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku poniżej 2 lat. <p>Usunięto następujące zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa:</p> <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zapalenie trzustki - Cukrzyca/hiperglikemia <p>Istotne potencjalne zagrożenie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipodystrofia - Kamica nerkowa podczas jednoczesnego stosowania rytonawiru i innych inhibitorów proteazy - Zespół Stevensa-Johnsona - Interakcja między rytonawirem i kwetiapiną - Interakcja między rytonawirem a propionianem flutykazonu 	<p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa uaktualniono na podstawie RMS Day 70 Preliminary Assessment Report of Ritonavir Hetero/Sandoz 100 mg tablets (NL/H/3149/01-02/DC i NL/H/3150/01-02/DC) wydanego przez Holandię, z dnia 05.08.2014.</p> <p>Dodatkowo do Aneksu 2 dodano najnowszą ChPL i ulotkę dla pacjenta.</p>

		<p>Brakujące informacje</p> <ul style="list-style-type: none"> - Osoby w podeszłym wieku - Stosowanie u pacjentów w wieku poniżej 2 lat <p>Status „Wydłużenie odstępu PR” zwiększono z „Istotne potencjalne zagrożenie” do „Istotne zidentyfikowane ryzyko” i skrócono do „Wydłużenie PR”.</p>	
1.2	19.08.2015	<ul style="list-style-type: none"> - Do punktu „Brakujące informacje” oddano „Osoby w podeszłym wieku”. - W punkcie „Brakujące informacje” zmodyfikowano zapis „Ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rytonawiru w postaci tabletek 100 mg u zakażonych HIV-1 dzieci w wieku poniżej 2 lat” na „Ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania rytonawiru w postaci tabletek 100 mg u zakażonych HIV-1 pacjentów, w tym dzieci”. - Uaktualniono ChPL w Aneksie 2 	<p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa uaktualniono na podstawie RMS Day 120 Draft Preliminary Assessment Report of Ritonavir 100 mg tablets (NL/H/3149/01-02/DC i NL/H/3150/01-02/DC) wydanego przez Holandię, z dnia 10.07.2015.</p>

Źródło:

1. Morison L. The global epidemiology of HIV/AIDS. Br Med Bull. 2001;58:7-18. Review. PubMed PMID: 11714621.