

VI.2 Streszczenie planu zarządzania ryzykiem do publicznej wiadomości

VI.2.1 Epidemiologia

Celovir jest lekiem zawierającym substancję czynną dizoproksyl tenofowiru w dawce 245 mg. Tenofowir w skojarzeniu z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi, wskazany jest do leczenia dorosłych zakażonych ludzkim wirusem zespołu nabytego braku odporności typu 1 (HIV-1, ang. Human Immunodeficiency Virus-1), wywołującym zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). Produkt leczniczy Celovir wskazany jest również do leczenia zakażonej HIV-1 młodzieży w wieku od 12 do <18 lat, z opornością na nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy lub toksycznością uniemożliwiającą stosowanie leków pierwszego rzutu.

Podejmując decyzję o leczeniu tenofowirem pacjentów z zakażeniem HIV-1, uprzednio leczonych lekami przeciwretrowirusowymi, należy wziąć pod uwagę indywidualne badania oporności wirusowej i (lub) przebieg leczenia pacjentów ¹.

Tenofowir jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych:

- z wyrównaną czynnością wątroby, z objawami czynnej replikacji wirusa, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (A1AT) w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym
- z potwierdzoną obecnością opornego na leczenie lamiwudyną wirusa zapalenia wątroby typu B
- z niewyrównaną czynnością wątroby

Tenofowir jest wskazany do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B u młodzieży w wieku od 12 do < 18 lat z wyrównaną czynnością wątroby i z objawami aktywnej immunologicznie choroby, tzn. czynną replikacją wirusa, trwale zwiększoną aktywnością A1AT w surowicy i potwierdzeniem czynnego stanu zapalnego i (lub) zwłóknienia w badaniu histologicznym.

Substancja aktywna zawarta w preparacie jest prolekiem ulegającym przemianie do tenofowiru w organizmie. Tenofowir jest analogiem nukleotydowym, blokującym działanie odwrotnej transkryptazy w przebiegu zakażenia wirusem HIV. Poprzez zablokowanie enzymu odwrotnej transkryptazy tenofowir uniemożliwia wirusowi HIV zakażenie komórek oraz produkcję kolejnych kopii wirusa. Podczas stosowania tenofowiru w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi dochodzi do zmniejszenia liczby kopii wirusa HIV we krwi oraz utrzymania jej na niskim poziomie. Tenofowir opóźnia wystąpienie uszkodzenia układu odpornościowego.

W przebiegu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, ang. Hepatitis B Virus), tenofowir zakłóca działanie polimerazy DNA, enzymu biorącego udział w powstawaniu wirusowego DNA, co uniemożliwia tworzenie DNA wirusa. W efekcie tenofowir zapobiega namnażaniu i rozprzestrzenianiu się wirusa zapalenia wątroby.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści terapeutycznych

We wskazaniu leczenia HIV, badano skuteczność dodania tenofowiru do istniejącego leczenia lub porównywano tenofowir z innym lekiem, stawudyną- przyjmowaną w połączeniu z lamiwudyną i efawirenzem, w trzech badaniach klinicznych z udziałem 1343 dorosłych pacjentów zakażonych

¹ EMA/210459/2013 Accessed on 12.11.2013 Viread tenofovir EPAR Summary for the public http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000419/WC500051731.pdf

HIV. W dwóch badaniach na nastolatkach (w wieku 12-18 lat) badano skuteczność tenofowiru dodanego do dotychczasowego leczenia. Główną miarą skuteczności dla wszystkich badań było stężenie HIV we krwi (miano wirusa).

W wskazaniu leczenia zapalenia wątroby typu B, skuteczność tenofowiru badano w porównaniu z innym lekiem- dipiwoksylem adefowiru w dwóch badaniach z udziałem 641 dorosłych pacjentów. W jednym badaniu brali udział pacjenci z zapaleniem wątroby typu B z ujemnym wynikiem oznaczenia- typem zapalenia trudniejszym w leczeniu. W drugim badaniu brali udział pacjenci z częściej występującym zapaleniem wątroby typu B z dodatnim wynikiem oznaczenia. Trzecie badanie (na 112 dorosłych pacjentach z niewyrównaną czynnością wątroby) miało na celu porównanie skuteczności tenofowiru z entekawirem i skojarzonym leczeniem tenofowirem i emtrycytabiną. Przeprowadzono również badanie z udziałem 106 nastolatków z zapaleniem wątroby typu B z ujemnym lub dodatnim wynikiem oznaczenia, porównując tenofowir z placebo. W badaniach na populacji chorych z zapaleniem wątroby typu B obserwowano stężenie wirusa B we krwi po zakończeniu terapii oraz stopień zmniejszenia uszkodzenia wątroby.

U pacjentów zakażonych HIV, w wyniku dodania tenofowiru do istniejącej terapii stwierdzono zmniejszenia miana wirusa o około 75% po 4 i 24 tygodniach, w porównaniu niewielkim wzrostem lub spadkiem miana wirusa o około 5% w grupie placebo. Tenofowir okazał się równie skuteczny co stawudyna, przy czym podobna liczba pacjentów z grup leczonych tenofowirem i stawudyną miała miano wirusa poniżej 400 kopii/ml po 48 tygodniach leczenia.

U nastolatków nie zaobserwowano korzyści z dodania tenofowiru do dotychczasowego leczenia, w porównaniu z dodaniem placebo. Jednakże wykazano, że tenofowir osiągał podobne stężenia jak u osób dorosłych, tak więc uznano, że na wyniki wpłynął typ pacjentów uczestniczących w grupie przyjmującej tenofowir.

U osób dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B tenofowir był skuteczniejszy niż dipiwoksyl adefowiru. Po 48 tygodniach leczenia u 71% pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia i 67% pacjentów z dodatnim wynikiem oznaczenia przyjmujących tenofowir wystąpiła pełna odpowiedź na leczenie, w porównaniu, z odpowiednio, 49% i 12% pacjentów przyjmujących dipiwoksyl adefowiru. W trzecim badaniu z udziałem pacjentów z zapaleniem wątroby typu B i z niewyrównaną czynnością wątroby u około 70% pacjentów przyjmujących tenofowir lub entekawir miano wirusa wynosiło poniżej 400 kopii/ml, tak samo jak u 88% pacjentów otrzymujących tenofowir w skojarzeniu z emtrycytabiną.

Wśród nastolatków z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B u 88% pacjentów przyjmujących tenofowir stężenie wirusa wynosiło poniżej 400 kopii/ml po 72 tygodniach, w porównaniu z 0% u osób przyjmujących placebo.

VI.2.3 Brakujące informacje dotyczące korzyści terapeutycznych

W momencie przygotowywania planu zarządzania ryzykiem, aplikant nie zidentyfikował żadnych brakujących informacji dotyczących korzyści terapeutycznych.

VI.2.4 Podsumowanie ryzyka związanego ze stosowaniem produktu

Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Wpływ na nerki	Podczas stosowania tenofowiru w praktyce klinicznej obserwowano zaburzenia	Tak, -poprzez monitorowanie

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
	czynności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny, hipofosfatemię i zaburzenia czynności kanalikula bliższego (w tym zespół Fanconi'ego)	czynności nerek -poprzez unikanie podawania tenofowiru równocześnie z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym lub niedługo po ich zastosowaniu -poprzez zastosowanie odpowiedniego doboru dawek u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek
Wpływ na kości	Podczas leczenia tenofowirem obserwowano przypadki zmniejszenia gęstości mineralnej kości.	Tak, -Poprzez monitorowanie zmian w kościach - W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia zmian w obrębie kości u dzieci i młodzieży, należy przeprowadzić odpowiednią konsultację z endokrynologiem i (lub) nefrologiem
Zaostrzenie zapalenia wątroby	Podczas leczenia tenofowirem oraz po przerwaniu leczenia odnotowano przypadki zaostrzenia zapalenia wątroby	Tak, -Poprzez regularne monitorowanie czynności wątroby w trakcie oraz po zakończeniu leczenia tenofowirem.
Stosowanie u pacjentów zakażonych równocześnie HBV oraz HIV-1	Ze względu na ryzyko rozwoju oporności HIV tenofowir należy stosować tylko jako część odpowiedniej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej u pacjentów z równoczesnym zakażeniem HIV i HBV.	Tak, -poprzez monitorowanie pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, podczas skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej -Poprzez rozważenie przerwania lub zaprzestania leczenia tenofowirem w przypadku nasilenia objawów schorzenia wątroby u tych pacjentów
Ryzyko przeniesienia HIV lub HBV na inne osoby	Nie dowiedziono, aby tenofowir zapobiegał przenoszeniu HIV lub HBV na inne osoby poprzez kontakt seksualny lub zakażoną krew.	Tak, -Poprzez informowanie pacjentów, iż podczas terapii tenofowirem należy nadal zachowywać odpowiednie środki ostrożności.
Terapia obejmująca trzy	Podczas stosowania schematu	Tak,

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
nukleotydy/nukleozydy	leczenia uwzględniającego przyjmowanie raz na dobę tenofowiru w skojarzeniu z lamiwudyną i abakawirem, jak również z lamiwudyną i dydanozyną, zgłaszano wysoki odsetek przypadków niepowodzenia terapii przeciwretrowirusowej oraz pojawiania się oporności na wczesnym etapie terapii u pacjentów zakażonych HIV.	-Poprzez unikanie jednoczesnego stosowania tenofowiru oraz dydanozyny oraz stosowania terapii obejmującej trzy nukleotydy/nukleozydy

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Kwasica mleczanowa (stan spowodowany nagromadzeniem się kwasu mlekowego w organizmie)	Podczas stosowania analogów nukleozydów zaobserwowano kwasicę mleczanową, zazwyczaj w połączeniu ze stłuszczeniem wątroby. Dane przedkliniczne oraz kliniczne wskazują, że w przypadku tenofowiru ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej, będącej skutkiem stosowania analogów nukleozydów jest małe. Jednakże ponieważ tenofowir ma budowę zbliżoną do analogów nukleozydów, ryzyka takiego nie można wykluczyć.
Lipodystrofia (zmiana rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie)	U pacjentów zakażonych HIV skojarzona terapia przeciwretrowirusowa jest związana ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie organizmu (lipodystrofia). Należy zwracać uwagę na pomiary stężenia lipidów w surowicy oraz glukozy we krwi wykonywane na czczo.
Zaburzenia czynności mitochondriów (dysfunkcja organelli odpowiedzialnych za wytwarzanie energii w komórce)	W warunkach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów. Główne działania niepożądane, jakie zgłaszano, to zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia), zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, nadmiar tłuszczów). Zaburzenia te są często przemijające.
Zespół reaktywacji immunologicznej (wystąpienie nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne)	U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej wystąpić może reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowane są w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia terapii. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jirovecii</i> . Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności

Ryzyko	Dostępne informacje
	odpowiedniego leczenia.
Martwica kości	Mimo, iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałej, skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej. W przypadku odczuwania bólu w stawach, sztywności stawów lub wystąpienia trudności w poruszaniu się należy zwrócić się do lekarza.

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Brak informacji dotyczących stosowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat	Nie przeprowadzono badań nad tenofowirem z udziałem pacjentów w wieku powyżej 65 lat. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo osłabionej czynności nerek, dlatego też należy zachować ostrożność podczas stosowania tenofowiru u pacjentów w podeszłym wieku.
Ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepie wątroby oraz u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i z >9 punktami według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte	Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów po przeszczepie wątroby są bardzo ograniczone. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych HBV z niewyrównaną czynnością wątroby i z > 9 punktami według klasyfikacji Child-Pugh-Turcotte'a, są ograniczone. Pacjenci ci mogą być bardziej narażeni na wystąpienie poważnych działań niepożądanych dotyczących wątroby lub nerek. Z tego względu w tej grupie pacjentów należy ściśle monitorować parametry dotyczące wątroby, dróg żółciowych oraz nerek.
Brak informacji dotyczących skuteczności u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D	Brak danych dotyczących skuteczności tenofowiru u pacjentów zakażonych równocześnie wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub D.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

Wszystkie produkty lecznicze posiadają Charakterystyki Produktów Leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji.

Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Dla produktu Celovir aplikant nie zaproponował żadnych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Planowany program badań po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Aplikant nie zaproponował żadnych badań po otrzymaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy, jest to pierwszy Plan Zarządzania Ryzykiem.