

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Lamivudine Mylan przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B opisuje stan wątroby, który występuje u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B. U niektórych pacjentów w przebiegu przewlekłego zapalenia wątroby typu B wirus jest nieaktywny (wirus jest obecny w ciele pacjenta i można go znaleźć w testach krwi, jednak pacjent nie wykazuje znaczących problemów zdrowotnych, lecz u innych pacjentów, zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B może prowadzić do bardzo ciężkich stanów, takich jak zwłóknienie wątroby, marskość wątroby, rak wątrobowokomórkowy (HCC).¹

Globalnie, przewlekłe zakażenie HBV dotyczy 350 - 400 milionów ludzi, z częstością występowania choroby w różnych regionach geograficznych różniącą się od 1 do 20%. Wyższy odsetek występuje na przykład wśród Eskimosów z Alaski, wyspiarzy zamieszkujących azjatyckie wyspy Pacyfiku, australijskich Aborygenów oraz wśród populacji zamieszkujących subkontynent indyjski, Afrykę Subsaharyjską, a także Azję środkową. W niektórych miejscach, takich jak Wietnam, odsetek zakażeń wynosi nawet 30%. Taka zmienność jest związana z różnicami w sposobie przenoszenia zakażeń, w tym jatrogennej transmisji zakażeń oraz wieku pacjenta w chwili zakażenia.

Częstość występowania choroby jest wyższa wśród osób rasy czarnej oraz pochodzenia latynoskiego i azjatyckiego. Około 12% osób zakażonych HBV żyje na obszarach o niskiej częstości występowania, w tym w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Europie Zachodniej, Australii i Nowej Zelandii. Na obszarach o wyższej częstości zachorowań (> 8%, na ogół 10 - 20%) głównym sposobem przenoszenia jest zakażenie okołoporodowe, a choroba jest przenoszona pionowo we wczesnym dzieciństwie od matki na niemowlę. Regiony te to Chiny, Azja Południowo-Wschodnia, Indonezja, Afryki Subsaharyjska, wyspy Pacyfiku, część Bliskiego Wschodu oraz obszar dorzecza Amazonki.

Więcej przypadków przewlekłego zakażenia HBV występuje u mężczyzn niż u kobiet. Niemowlęta (zakażone głównie poprzez zakażenie pionowe) mają 90% ryzyko, dzieci mają 25 - 50% ryzyko, dorośli mają około 5% ryzyko, a osoby w podeszłym wieku mają około 20 - 30% ryzyko rozwoju przewlekłej postaci choroby.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Brak specyficznego leczenia ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B. Terapia ma na celu utrzymanie komfortu i odpowiedniej równowagi żywieniowej, w tym wyrównanie utraty płynów, które zostały utracone w wyniku wymiotów i biegunki. Celem terapii w przypadku pacjentów z zakażeniem HBV jest zapobieganie postępowi choroby wątroby do marskości wątroby i raka wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B może być leczona lekami, w tym interferonem i lekami przeciw-wirusowymi, które mogą pomóc niektórym pacjentom. Koszt leczenia może sięgać tysięcy dolarów rocznie i nie jest ono dostępne dla większości pacjentów w krajach rozwijających się.

Obecnie w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B (CHB – ang. chronic hepatitis B) zatwierdzone są trzy substancje: interferon, lamiwudyna oraz dipiwoksyl adenofowiru. Każda z tych substancji ma ograniczenia i żadna z nich nie wykazuje doskonałego profilu skuteczności. Przewagą lamiwudyny i dipiwoksylu adenofowiru jest stosowanie doustne, a oba prezentują doskonały profil bezpieczeństwa.³ Lamiwudyna jest obecnie stosowana jako pierwsza linia terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu B; jednakże skuteczność jest ograniczona wysokim odsetkiem oporności (rosnąca ilość pacjentów nie reagujących na leczenie lamiwudyną).

Lamiwudyna okazała się bezpiecznym lekiem, ma korzystny profil toksyczności (nie powoduje żadnych szczególnych działań niepożądanych), nie jest teratogenna (nie powoduje wad rozwojowych u dzieci pacjentek, które były nim leczone), jest skuteczny w leczeniu zapalenia wątroby typu B, jest stosunkowo tani w produkcji i jest powszechnie dostępny, w tym w kombinacjach o stałej dawce (kombinacje lamiwudyny i innych leków, które działają razem w celu wyleczenia choroby).

Lamiwudyna jest wskazana w leczeniu pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, zwykle jednocześnie z interferonem; połączenie lamiwudyna-interferon nie powinno być stosowane u pacjentów HIV-pozytywnych.

Badania u pacjentów z CHB HBeAg-dodatnich i wyrównaną czynnością wątroby, którzy byli leczeni lamiwudyną przez 1 rok wykazały poprawę w wyglądzie tkanki wątroby (histologia) oraz ograniczenie progresji włóknienia i progresji marskości wątroby. W badaniach z zastosowaniem leczenia lamiwudyną przez okres 5 lat, u pacjentów stwierdzano, że wszystkie poziomy HBV DNA były niewykrywalne lub niższe od poziomu sprzed leczenia (miano wirusa znacznie spadła lub wiremia spadła do tego stopnia, że wirus nie można było wykryć w badaniach krwi).

Badania u pacjentów z ujemnym wynikiem HBeAg i przewlekłym zapaleniem wątroby typu B leczonych lamiwudyną udowodniły skuteczność lamiwudyny podobną jak u pacjentów z HBeAg dodatnim. W przypadku przerwania stosowania lamiwudyny, u większość pacjentów (70%) występował nawrót replikacji wirusa. Nie obserwowano postępu choroby do marskości wątroby.

W badaniach u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, w związku z infekcją zmodyfikowanym wirusem HBV nie wykazano skuteczności leczenia lamiwudyną, co prowadziło do pogorszenia choroby wątroby. Jednak dodanie adefowiru do terapii lamiwudyną w leczeniu takich pacjentów spowodowało poprawę wyników testów wątrobowych u tych pacjentów przez okres 2 lat.

W badaniu w którym uczestniczyło 40 pacjentów z zdekompensowaną chorobą wątroby lub z nawrotem wirusowego zapalenia wątroby typu B po przeszczepie wątroby i u pacjentów zakażonych zmodyfikowaną postacią wirusa HBV wykazano poprawę czynności wątroby po rocznym leczeniu.

U 651 pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B z zaawansowanym zwłóknieniem lub marskością wątroby, leczonych lamiwudyną, wykazano znaczące zmniejszenie całkowitego postępu choroby.

Badania te zostały przeprowadzone z użyciem produktu leczniczego Zeffix 100 mg firmy Glaxo SmithKline, Wielka Brytania, a nie produktu firmy Mylan.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Lamiwudynę stosowano u 286 dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat ze skompensowanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B, przy czym nie wykazano znamiennej wyższej skuteczności niż w przypadku placebo.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Podwyższone ryzyko uszkodzenia wątroby u pacjentów mających problemy z wątrową (w tym z zapaleniem wątroby typu B lub C)	U pacjentów, u których występują problemy z wątrobą podczas leczenia lamiwudyną może wystąpić uszkodzenie wątroby. Podczas stosowania lamiwudyny bardzo często występowały działania niepożądane wskazujące na nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, takie jak podwyższony poziom niektórych enzymów wątrobowych. U bardzo małej liczby pacjentów występowały działania niepożądane, takie jak nasilenie choroby wątroby po zakończeniu lub w trakcie leczenia lamiwudyną w przypadku oporności wirusa zapalenia wątroby typu B na lamiwudynę. Jednak u niektórych pacjentów działania te mogą powodować zgon. Lekarz przepisujący lek powinni zdawać sobie sprawę z tego zagrożenia

	<p>i pouczyć pacjenta, aby niezwłocznie skontaktował się z lekarzem, jeśli wystąpią u niego takie objawy.</p> <p>Pacjenci powinni wiedzieć o wszelkich wcześniejszych chorobach wątroby, wirusowym zapaleniu wątroby typu C, ponieważ są wtedy bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych. Leczenie lamiwudyną nie powinno być przerwane, ponieważ istnieje ryzyko pogorszenia stanu wątroby. W przypadku zaprzestania leczenia pacjenci będą kontrolowani pod kątem nieprawidłowej pracy wątroby.</p>
<p>Kwasica mleczanowa (gromadzenie się kwasu mlekowego w organizmie)</p>	<p>Kwasica mleczanowa jest rzadkim, ale ciężkim działaniem niepożądanym, które może doprowadzić do uszkodzenia narządów wewnętrznych i zgonu. To działanie niepożądane zwykle pojawiają się po kilku miesiącach leczenia lamiwudyną i towarzyszy mu powiększenie wątroby. Wystąpienie tego stanu jest bardziej prawdopodobne u pacjentów z chorobami wątroby lub mających problemy z wagą (bardzo otyłych lub pacjentów z nadwagą), zwłaszcza kobiet.</p> <p>Objawy kwasicy mleczanowej obejmują: głęboki, szybki oddech, trudności w oddychaniu, senność, drętwienie lub osłabienie kończyn, nudności lub wymioty lub żołądka.</p> <p>Kwasica mleczanowa rzadko występowała u pacjentów leczonych lamiwudyną z wirusowym zapaleniem wątroby typu B.</p> <p>Lekarz przepisujący lek powinien być świadomy, że podczas leczenia może wystąpić kwasica mleczanowa. Lekarze powinni monitorować pacjentów pod kątem objawów kwasicy mleczanowej. Pacjenci powinni jak najszybciej poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.</p>
<p>Zaburzenia czynności mitochondriów (uszkodzenie elementów wytwarzających energię w komórkach, które mogą powodować problemy z krwią) u niemowląt matek przyjmujących lamiwudynę w czasie ciąży</p>	<p>Lamiwudyna może powodować zaburzenia czynności mitochondriów u niemowląt narażonych w macicy i / lub po porodzie na lamiwudynę.</p> <p>Główne działania niepożądane obejmują: zaburzenia hematologiczne, takie jak niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych), neutropenia, zaburzenia metaboliczne, takie jak nadmiar mleczanów (wzrost stężenia mleczanu we krwi), hiperlipidemia (nadmiar enzymu trzustkowego, lipazy, w krwi).</p> <p>Obserwowano pewne zaburzenia neurologiczne, takie jak hipertonia (nietypowa sztywność mięśni, powodująca słabą kontrolę ruchu), drgawki i zaburzenia zachowania.</p> <p>Lekarz przepisujący lek powinien być świadomy, że podczas leczenia może wystąpić dysfunkcja mitochondriów. Każde dziecko narażone na lamiwudynę, w łonie matki powinno być monitorowane i badane pod kątem ewentualnej dysfunkcji mitochondriów.</p> <p>Pacjentka powinna poinformować lekarza, jeśli jest w ciąży lub planuje ciążę.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia (*Important potential risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko) (<i>Including reason why it is considered a potential risk</i>)
<p>Ryzyko lipodystrofii (zmiany w dystrybucji tkanki tłuszczowej)</p>	<p>Lipodystrofia to nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej w organizmie. Tłuszcz może zostać utracony z niektórych części ciała, takich jak nogi, ręce i twarz a dodatkowy tłuszcz może gromadzić się wokół brzucha (jamy brzusznej), piersi i wokół narządów wewnętrznych.</p>

	Lipodystrofia jest możliwym działaniem niepożądanym leków antyretrowirusowych w tym lamiwudyny.
Martwica kości (śmierć tkanki kostnej)	Martwicą kości jest stan spowodowany przez zmniejszenie przepływu krwi do kości w stawach. Brak krwi powoduje, że kości łamią się szybciej niż organizm może wyprodukować nową tkankę. Tkanka kostna zaczyna obumierać i kość może się łamać. Martwica kości jest możliwym działaniem niepożądanym leków antyretrowirusowych w tym lamiwudyny.
Zespół reaktywacji immunologicznej (objawy zakażenia związane z powrotem funkcji układu odpornościowego)	Zespół reaktywacji immunologicznej jest to stan, w którym układ odpornościowy zaczyna się odradzać, ale musi odpowiedzieć na wcześniej nabyte zakażenie oportunistyczne, które mogły lub nie mogły zostać zdiagnozowane przed rozpoczęciem terapii. Ten stan powoduje stan zapalny w organizmie i nasilenie objawów. Zespół reaktywacji immunologicznej jest możliwym działaniem niepożądanym leków antyretrowirusowych w tym lamiwudyny.

Brakujące informacje (*Missing information*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)
Stosowanie u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat	Lamiwudyna była podawana dzieciom (w wieku 2 lat i starszym) i młodzieży z ustabilizowanym przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. Jednakże, z powodu ograniczonych danych, nie zaleca się obecnie podawanie lamiwudyny w tej populacji pacjentów.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie leki posiadają charakterystyki produktu leczniczego (ChPL), które są dostarczane do lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia ze szczegółowymi informacjami dotyczącymi stosowania leku, ryzyk i zaleceniami dotyczącymi ich minimalizacji. Skrócona wersja ChPL jest dostarczana w postaci ulotki dla pacjenta.

Działania opisane w tych dokumentach nazywane są rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Zeffix (produktu referencyjnego dla tego wniosku) można znaleźć na stronie internetowej Zeffix lub na stronie EPAR odpowiedniego organu rejestracyjnego.

Ten lek nie ma dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Brak planów rozwojowych dla tego produktu, ze względu na fakt, że jest to produkt generyczny.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Wersja pierwsza RMP została zaktualizowana do wersji 2 (tej wersji), po wstępnym sprawozdaniu z oceny RMS RMP dla Lamivudine, 100 mg tabletki powlekane, UK / H / 5771/001 / DC, Generics [UK] Ltd. Trading as Mylan, z dnia 01 maja 2014r.