

Afamcivir 500 mg tabletti, kalvopäällysteinen

06 July 2015, Versio 9/2.0

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1. Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Herpes simplex labialis eli huuliherpes on yleinen tauti, jonka aiheuttaa yleensä tyypin 1 herpes simplex -virus (HSV-1) (Pray, 2007). HSV-1 voi tarttua lapseen, mutta se on yleisempi iäkkäämmissä ikäryhmissä; jopa 80–90 %:lla Euroopan ja Yhdysvaltain aikuisista on HSV-1-vasta-aineita (Arduino & Porter, 2008; Looker & Garnett, 2005).

Kaikille HSV-1-positiivisille ei kuitenkaan kehity huuliherpestä. Euroopassa ja Yhdysvalloissa tehdyissä suurissa tutkimuksissa on todettu, että jopa 20 %:lla alle 12-vuotiaista lapsista ja noin 30–35 %:lla aikuisista on joskus ollut huuliherpes (Löwaghen, 2002; Arduino & Porter, 2008). Oirejaksot uusiutuvat noin kolmanneksella potilaista (Opstelten ym., 2008).

VI.2.2. Yhteenveto hoidon hyödyistä

VI.2.2.1 Nykyiset (kultaiset) standardihoidot

Huuliherpeksen tärkeimpiä hoitoja ovat viruslääkkeet, joita voidaan antaa paikallisesti (esim. asikloviiri- tai pensikloviiriemulsiovoide) tai suun kautta (Opstelten ym., 2008; Harmenberg ym., 2010). Etenkin asikloviirin voidaan katsoa olevan huuliherpeksen hoidon kultainen standardi, sillä asikloviiria sisältävä emulsiovoide oli ensimmäinen markkinoille tullut paikallisesti käytettävä viruslääkevalmiste.

Suun kautta otettavat valmisteet ovat käymässä yhä suosituimmiksi, sillä ne saattavat olla tehokkaampia ja mahdollistaa lyhyemmät hoitokaudet (Hull ym., 2006). Valasikloviiri, asikloviirin aihiolääke, on hyväksytty huuliherpeksen yksipäiväiseen hoitoon suun kautta. Kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että suun kautta otettu valasikloviiri (annos 2 000 mg kahdesti vuorokaudessa yhtenä päivänä) paransi huuliherpesmuutokset yhden päivän nopeammin kuin lumelääke (Spruance ym., 2006).

Suun kautta otettu famsikloviiri muuntuu elimistössä pensikloviiriksi, joka aktivoituu viruksen infektoimissa soluissa HSV-1-virusta torjuvaan muotoon. Pensikloviiri viipyy solun sisällä merkittävästi pidempään kuin asikloviiri (10 h vrt. < 1 h) ja sitoutuu 100 kertaa voimakkaammin viruksen tymidiinikinaasientsyymiin, joka vastaa lääkemolekyylin aktivoitumisesta (Hull ym., 2006). Näillä ominaisuuksilla on tärkeä merkitys. Ne saattavat parantaa lääkkeen tehoa virukseen, ja famsikloviirihoito paransikin huuliherpesmuutokset kaksi päivää nopeammin kuin lumelääke (kun taas valasikloviiritutkimuksessa ero oli yksi päivä) (Spruance ym., 2006). Famsikloviiria ja valasikloviiria ei kuitenkaan ole koskaan vertailtu suorassa vertailututkimuksessa, eikä mahdollista tehoeroa ole varmistettu pitävästi.

Saatavilla on useiden vuosien ajan ollut suun kautta otettava famsikloviiri reseptivalmiste, joka on

tarkoitettu herpes zoster -infektion (vyöruusun) hoitoon, sukuelinherpeksen hoitoon ja uusiutuvan huuliherpeksen hoitoon potilailla, joiden immuunijärjestelmän toiminta on normaali tai heikentynyt. Suositusannostus riippuu käyttöaiheesta ja potilaan immuunijärjestelmän toiminnasta. Valmiste on tällä hetkellä markkinoilla reseptivalmisteena yli 50 maassa eri puolilla maailmaa. Lisäksi se on hyväksytty Uudessa-Seelannissa ja Australiassa uusiutuvan huuliherpeksen itsehoitoon aikuispotilailla, joiden immuunijärjestelmä toimii normaalisti. Uudessa-Seelannissa valmiste on myös tuotu markkinoille tässä käyttöaiheessa.

VI.2.2.2 Lääkevalmisteen sijoittuminen hoitovalikoimaan (esim. ensilinja, relapsi jne.)

Kolmen 500 mg:n famsikloviiritabletin pakkaus on tarkoitettu uusiutuvan huuliherpeksen hoitoon immunokompetenteille henkilöille eli henkilöille, joiden immuunijärjestelmä toimii normaalisti. Uusiutuva huuliherpes on kaikkialla maailmassa hyvin yleinen ihosairaus. Tartunta tapahtuu yleensä lapsuudessa (primaari-infektio) ja jää usein huomaamatta (Harmenberg ym., 2010). Huuliherpeksen ilmaantuvuus suurenee tasaisesti iän myötä, ja jopa 80–90 %:lla vähintään 50-vuotiaista aikuisista on HSV-1-vasta-aineita (Arduino & Porter, 2008; Looker & Garnett, 2005).

Huuliherpeksen tyypipiirteinä ovat uusiutuvat oirejaksot, joiden aikana huulille ja suun limakalvoille kehittyvät rakkuloita. Oirejaksojen toistumistiheys voi vaihdella harvoin toistuvista oirejaksoista 12:een tai useampaan oirejaksoon vuodessa. Muutosten korjautuminen kestää 5–15 päivää (keskimäärin 7–8 päivää) henkilön immuunijärjestelmän toiminnasta riippuen (Spruance ym., 1977; Grout & Barber, 1976; Spruance ym., 1977).

Immunokompetenteilla potilailla huuliherpeksen oirejaksot eivät yleensä ole vakavia ja rajoittuvat yleensä itsestään. Monet potilaat hakeutuvat kuitenkin hoitoon huuliherpekseen liittyvän epämukavuuden, kivun ja esteettisen haitan ja muutosten tartuttavuuden vuoksi (Bader ym., 1978; Bader ym., 1978). Monille potilaille huuliherpesmuutosten psykologiset seuraukset ovat huomattavasti suurempi ongelma ja vaikuttavat enemmän elämänlaatuun kuin tautiin liittyvä fyysinen haitta (Schmid-Wendtner & Korting, 2004).

Potilat, joilla huuliherpes uusiutuu herkästi, ovat yleensä huolissaan klassisten muutosten eli vesi- tai märkärakkuloiden, haavaumien ja pehmeiden ja kovien rupien aiheuttamasta esteettisestä haitasta (Augustin, 2001; Cunningham ym., 2012). Klassisten muutosten korjautumiseen kuluvalle ajalle onkin suuri kliininen ja psykologinen merkitys, ja se vaikuttaa huomattavasti henkilön elämänlaatuun (Esmann, 2001; Augustin, 2001; Arduino & Porter, 2008; Harmenberg ym., 2010).

VI.2.2.3 Lyhyt lausunto standardista, johon lääkettä verrattiin: avaintutkimusten potilasmäärä ja hoidot

Yhteensä 984 potilasta (ikä 12–82 vuotta) altistui famsikloviirille kolmessa lääkeyhtiön sponsoroimassa tutkimuksessa, joihin osallistui immunokompetentteja, uusiutuvaa huuliherpestä sairastavia potilaita (tutkimukset 2403, RU02 ja 2305).

Tutkimuksessa 2403 kahta aktiivista hoitoryhmää verrattiin lumelääkkeeseen. Toisessa hoitoryhmässä potilaat saivat yhden 1 500 mg:n annoksen (kerta-annoshoito) ja toisessa 750 mg kahdesti vuorokaudessa yhtenä päivänä (yksipäiväinen hoito) (Ouvray ym., 2005; Spruance ym., 2006). Tutkimus toteutettiin 28 keskuksessa Yhdysvalloissa, 10 keskuksessa Kanadassa ja kolmessa keskuksessa Australiassa. Yhteensä 701 vähintään 18-vuotiaasta aikuispotilasta sai tutkimuslääkettä. Heistä 227 otti 1 500 mg famsikloviiria kerran, 220 otti 750 mg famsikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhtenä päivänä ja 254 otti lumelääkettä.

Tutkimus RU02 oli yksiryhmäinen tutkimus, jossa arvioitiin 1 500 mg:n famsikloviirikerta-annoksen (kolmen 500 mg:n tabletin pakkaus) vaikutusta, kun lääke otettiin yhden tunnin kuluessa esioireiden (pistelyn, kutinan, tulehduksen) alkamisesta (Kovganko, 2010). Yhteensä 484 aikuista, 18–79-vuotiaista potilasta sai vähintään yhden tutkimuslääkeannoksen.

Tutkimus 2305 oli yksiryhmäinen tutkimus, jossa arvioitiin famsikloviirin turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa 12–17-vuotiailla, ≥ 40 kg painavilla nuorilla, joilla oli uusiutuva huuliherpes (Block ym., 2011). Vastaanotolla aloitettuun hoitoon kuului yksi 1 500 mg:n kerta-annos (kolmen 500 mg:n tabletin pakkaus). Yhteensä 53 potilasta altistui tutkimuslääkkeelle.

VI.2.2.4 Tulokset maallikkokielellä

Spruancen ja kollegoiden julkaisemassa tutkijalähtöisessä tutkimuksessa (Spruance ym., 1999) todettiin, että famsikloviirihoito (125 mg, 250 mg tai 500 mg kolmesti vuorokaudessa 5 päivän ajan) tuotti merkitsevää hoidollista hyötyä verrattuna lumehoitoon. Huuliherpesmuutosten paranemiseen kulunut mediaaniaika oli 500 mg:n famsikloviiriryhmässä lyhyempi kuin lumeryhmässä sekä tutkijoiden arvion mukaan (neljä vrt. kuusi päivää, 33 %:n lyhenemä, $p = 0,010$) että potilaiden arvion mukaan (3,0 vrt. 5,8 päivää, 48 %:n lyhenemä, $p = 0,008$). Muutosten maksimikoon keskiarvo pieneni annosriippuvaisesti ja oli lumeryhmässä 139 mm^2 ja 125 mg:n, 250 mg:n ja 500 mg:n famsikloviiriryhmissä 105 mm^2 , 77 mm^2 ja 55 mm^2 ($p = 0,040$, lineaarinen regressio). Tässä tutkimuksessa todettiin, että suurin tutkittu annos (500 mg kolmesti vuorokaudessa) oli tehokkain. Näiden tutkimusten perusteella myöhemmissä lääkeyhtiön sponsoroimissa tutkimuksissa arvioitiin 1 500 mg:n kokonaisvuorokausiannosta.

Tutkimuksessa 2403 (Ouvray ym., 2005; Spruance ym., 2006) 1 500 mg:n famsikloviirikerta-annos ja 750 mg famsikloviiria kahdesti vuorokaudessa yhtenä päivänä lyhensivät lumelääkettä tehokkaammin tärkeimmän muutosalueen paranemiseen kuluvaan aikaan (4,4 vrk, 4,0 vrk ja 6,2 vrk kolmessa tutkimusryhmässä, $p < 0,001$) ja kaikkien muutosten paranemiseen kuluvaan aikaan (4,5 vrk, 4,1 vrk ja 6,6 vrk, $p < 0,001$). Lisäksi 1 500 mg:n famsikloviirikerta-annos lyhensi lumelääkettä tehokkaammin ihon normalisoitumiseen kuluvaan aikaan, lyhensi aristuksen ja kivun loppumiseen kuluvaan aikaan (1,7 vrk vrt. 2,9 vrk; $p < 0,001$) ja pienensi niiden potilaiden osuutta, joille kehittyi toissijaisia huuliherpesmuutoksia (11 % vrt. 18 %).

Tutkimuksessa RU02 kaikkien mukaan otettujen potilaiden joukossa ($n = 480$ aikuista) aika famsikloviirihoitoa aloituksesta paranemiseen oli keskimäärin arviolta $4,4 \pm 2,1$ vrk (Kovganko, 2010). Tutkimuksessa 2305, jonka potilasjoukko oli pieni ($n = 53$), keskityttiin ensisijaisesti arvioimaan 1 500 mg:n famsikloviirikerta-annoksen turvallisuutta ja siedettävyyttä nuorilla, joilla oli huuliherpes (Block ym., 2011). Tässä tutkimuksessa saatiin näin ollen vain rajallisesti tietoa tehosta. Valtaosalla potilaista, joiden tauti oli lähtötilanteessa aktiivinen, oli oireita (93,2 %). Vain neljällä heistä (9,1 %) oli oireita tutkimuksen päättyessä.

VI.2.2.5 Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset tehotiedot

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen ei ole saatu tietoa, joka vaikuttaisi famsikloviirin (kolme 500 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) tehoon.

VI.2.3. Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Famsikloviirin (kolme 500 mg:n kalvopäällysteistä tablettia) tehosta lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole riittävästi tietoa käytön tueksi. Näin ollen valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi tässä potilas-

ryhmässä. Myöskään raskaana olevat ja imettävät naiset eivät saa käyttää famsikloviiria, ellei hoitava lääkäri määrää niin.

Sukupuolen, iän tai etnisen taustan ei ole todettu vaikuttavan lääkkeen tehoon, eikä tehoeroja ole odotettavissa.

VI.2.4. Yhteenveto turvallisuustiedoista

Taulukko 13-3 Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Trombosytopenia	Famsikloviiri voi harvoin aiheuttaa verihutalearvojen laskua. Tilan riskitekijöitä ovat mm. luuytimen häiriöt, maksakirroosi ja foolihapon tai B ₁₂ -vitamiinin puutos.	Jos potilaalla on aiemmin ollut alhaiset verihutalearvot tai hänellä on alhaisten verihutalearvojen oireita (selittämättömät mustelmat, punoittavat tai violetit läiskät iholla tai nenäverenvuoto) tai jokin verihutalearvojen laskulle altistava samanaikainen tila, hänen on otettava yhteys lääkäriin ennen valmisteen käyttöä.
Poikkeavat maksan toimintakoearvot / sapensalpauksesta johtuva keltaisuus	Maksaentsyymiarvojen suureneminen on famsikloviirin yleinen haittavaikutus. Se on yleensä oireetonta ja häviää, kun hoito lopetetaan. Famsikloviirin käyttöön voi harvoin liittyä sapensalpauksesta johtuvaa ikterusta (jonka oireena on mm. ihon ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus).	Jos potilaalla on aiemmin ollut tällainen tila tai hänellä on sen oireita (esim. ihon ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuutta), hänen on otettava yhteys lääkäriin ennen valmisteen käyttöä.
Angioedeema	Angioedeema (turvotus ihon pinnan alla, mm. kasvojen, silmänympärysten, silmäluomien tai nielun turvotus) on famsikloviirin harvinainen haittavaikutus. Jos potilaalla on angioedeeman oireita, hänen on lopetettava famsikloviirin käyttö ja hakeuduttava heti lääkärin hoitoon. Tämä haittavaikutus voi korjautua itsestään tai oireiden hoidon jälkeen.	Famsikloviiri on vasta-aiheinen potilailla, joille famsikloviiri, pensikloviiri tai valmisteen jokin muu aine on aiheuttanut yliherkkyyttä.
Vakavat ihoreaktiot	Vakavia ihoreaktioita voi esiintyä yksittäistapauksissa. Jos potilaalla on mitä tahansa oireita (esim. vaikea rakkulamuodostus iholla tai huulten, silmien, suun, nenäkäytävien tai sukupuolielinten limakalvoilla), hänen on lopetettava famsikloviirin käyttö ja hakeuduttava heti lääkärin hoitoon.	Famsikloviiri on vasta-aiheinen potilailla, joille famsikloviiri, pensikloviiri tai valmisteen jokin muu aine on aiheuttanut yliherkkyyttä.

Aistiharhat	Aistiharhoja (näkö- tai kuuloharjoja) on esiintynyt harvoin famsikloviiria käyttävillä potilailla.	Jos potilas kuuluu aistiharhojen riskiryhmään (esim. hänellä on aiemmin ollut psyykkinen häiriö tai hänellä on dementia tai kouristuskohtauksia), häntä tulee kehottaa pyytämään neuvoa lääkäriltä.
-------------	--	---

Taulukko 13-4 Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilailla	Munuaisten vajaatoimintapotilailla annosta on muutettava, koska lääkkeen poistuminen elimistöstä on hidastunut. Jos annostusta ei muuteta, seurauksena voi olla yliannostus. Myös munuaisvaivat saattavat vaikeutua. Jos potilaalla on munuaissairaus, hänen on otettava yhteys lääkäriin ennen famsikloviirin käyttöä asianmukaisen annoksen selvittämiseksi. Apteekkihenkilökunnan on kehotettava munuaissairauksia sairastavia potilaita pyytämään neuvoa lääkäriltään.
Käyttö maksan vajaatoimintapotilailla	Suun kautta otettu famsikloviiri muuntuu elimistössä pensikloviiriksi, joka tehoaa herpesvirukseen. Maksalla on tärkeä merkitys tässä reitissä, joten famsikloviirin teho voi huonontua, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö. Potilaiden, joilla on maksasairaus, on aina pyydettävä neuvoja lääkäriltään ennen famsikloviirin käyttöä.
Viruskantojen resistenssin lisääntyminen	Famsikloviirin laaja käyttö voi johtaa mutaatioihin, jotka lisäävät viruksen resistenssiä valmisteelle. Tätä riskiä ei voida sulkea pois. Eri viruslääkkeiden käytöstä kertyneen pitkän kokemuksen mukaan resistenttien viruskantojen kehittymisriski on kuitenkin pieni, jos potilaan immuunijärjestelmä on normaali.
Käyttö potilailla, joilla on laktoosi-intoleranssi	Yksi famsikloviiritabletti sisältää 107,4 mg laktoosia. Potilaiden, joilla on jokin sokeri-intoleranssi (kuten laktoosi-intoleranssi), on pyydettävä neuvoa lääkäriltä ennen famsikloviirin käyttöä.
Myyntiluvasta poikkeava käyttö (mm. käyttö lapsilla)	Famsikloviiri on saatavilla itsehoitolääkkeenä (ilman reseptiä) vain uusiutuvan huuliherpeksen hoitoon aikuisilla potilailla, joiden immuunijärjestelmä toimii normaalisti. Kaikkien muiden potilaiden, mm. lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten, on pyydettävä neuvoa lääkäriltä.
Kouristukset	Kouristuskohtausten riskiä seurataan tarkoin. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että famsikloviirin käyttö aiheuttaisi kouristuskohtauksia.

Taulukko 13-5 Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskauden ja imetyksen aikana	Riittävää tietoa ei ole, joten famsikloviiria ei pidä käyttää raskauden eikä imetyksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista. Raskaana olevien ja imettävien naisten tulee pyytää neuvoa lääkäriltä ennen valmisteen käyttöä.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Seuraavien riskien minimoimiseksi on ryhdytty lisätoimiin:

- Trombosytopenia (alhaiset verihiutalearvot)
- Poikkeavat maksan toimintakoearvot / sapensalpauksesta johtuva keltaisuus (suurentuneet veren maksaentsyymiarvot / ihon ja silmänvalkuaisten keltaisuus)
- Angioedeema (turvotus ihon alla)
- Vakavat ihoreaktiot (Vaikea ihon tai limakalvojen rakkalamuodostus)
- Aistiharhat
- Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilaille
- Käyttö maksan vajaatoimintapotilaille
- Käyttö potilaille, joilla on laktoosi-intoleranssi
- Myyntiluvasta poikkeava käyttö, mm. käyttö lapsilla (käyttö muuhun kuin valmisteen hyväksytyyn käyttötarkoitukseen)
- Käyttö raskauden ja imetyksen aikana

Taulukko 13-6 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Riskien minimoinnin lisätoimet
<p>Tavoite ja perustelu</p> <p>Riskien minimoimiseksi on ryhdytty lisätoimiin tiedottamalla lääkäreille ja apteekkihenkilökunnalle siitä, että famsikloviiri on saatavilla apteekista ilman reseptiä, ja kertomalla heille valmisteeseen liittyvistä tärkeistä turvallisuustiedoista.</p> <p>Apteekkihenkilökunta esittää potilaille kysymyksiä heidän aiemmista sairauksistaan ja kehottaa potilaita pyytämään neuvoa lääkäriltä, jos heillä on jonkin edellä mainitun tilan merkkejä.</p> <p>Tärkeimmät toimenpiteet riskien minimoimiseksi</p> <p>Suora tiedotus terveydenhuoltohenkilöstölle ennen valmisteen lanseerausta:</p> <ul style="list-style-type: none">– Kirje lääkäreille– Kirje apteekkihenkilökunnalle– Kysely (täytetään henkilökohtaisesti/puhelimitse tai lähetetään verkon kautta/kirjattuna kirjeenä), jossa arvioidaan ja seurataan apteekkihenkilökunnan tietoja valmisteen turvallisuustiedoista ja apteekkihenkilökunnalle suunnatusta kirjeestä

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

VI.2.6.1 Luettelo myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tälle valmisteelle ei tarvita myyntiluvan myöntämisen jälkeistä kehityssuunnitelmaa.

VI.2.6.2 Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset

Myyntiluvan ehdoissa ei mainita mitään tutkimuksia.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen, sillä kyseessä on famsikloviirin (3 x 500 mg kalvopäällysteiset tabletit) ensimmäinen riskienhallintasuunnitelma.