

Afamcivir 500 mg film-dragerade tabletter

06 July 2015, Version 9/2.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1. Information om sjukdomsförekomst

Munherpes (herpes simplex labialis) är ett vanligt tillstånd som vanligen orsakas av herpes simplex-virus av typ 1 (HSV-1) (Pray, 2007). HSV-1-infektion kan förekomma hos barn, men blir vanligare med åldern; upp till 80–90 % av alla vuxna i Europa och USA har antikroppar mot HSV-1 (Arduino & Porter, 2008; Looker & Garnett, 2005).

Alla som är HSV-1-positiva får dock inte munherpes. Omfattande studier som genomförts i Europa och USA har visat att upp till 20 % av alla barn under 12 år och cirka 30–35 % av alla vuxna har haft munherpes (Löwaghen, 2002; Arduino & Porter, 2008). Återkommande munherpes förekommer hos cirka en tredjedel av patienterna (Opstelten m.fl., 2008).

VI.2.2. Sammanfattning av nyttan av behandlingen

VI.2.2.1 Aktuell bästa behandlingspraxis

De huvudsakliga behandlingsalternativen för munherpes är virusmediciner som appliceras topiskt (d.v.s. aciklovir- eller penciklovirkräm) eller tas oralt (Opstelten m.fl., 2008; Harmenberg m.fl., 2010). Särskilt aciklovir ska anses vara bästa behandlingspraxis för munherpes, eftersom ett krämpreparat med denna aktiva substans var den första topiska virusbehandlingen som kom ut på marknaden.

Populariteten av orala preparat ökar dock, eftersom de kan vara effektivare och möjliggöra kortare behandlingstider (Hull m.fl., 2006). Valaciklovir, aciklovirs prodrug, har godkänts som en 1 dags oral behandling av munherpes. Kliniska studier har visat att oral valaciklovir (2 000 mg två gånger dagligen i en dag) läkte munherpesförändringar en dag snabbare än placebo (Spruance m.fl., 2006).

Efter oralt intag konverteras famciklovir till penciklovir som sedan aktiveras mot HSV-1 i celler som infekterats av viruset. Penciklovir har en signifikant längre intracellulär verkningsstid än aciklovir (10 timmar vs. < 1 timme) och en 100 gånger högre affinitet för virusenzymet (tymidinkinas) som svarar för molekylaktiveringen (Hull m.fl., 2006). Dessa egenskaper kan leda till bättre antiviral effekt, eftersom famciklovirbehandling läkte munherpes två dagar snabbare än placebo (jämfört med en dag snabbare i valaciklovirstudien) (Spruance m.fl., 2006). Direkta jämförelser mellan famciklovir och valaciklovir har dock inte gjorts, och denna skillnad i effekt har inte bevisats slutgiltigt.

Oral famciklovir har funnits på marknaden redan i många år som receptbelagt läkemedel för behandling av bältros (herpes zoster), herpes i könsorganen och återkommande munherpes hos patienter med normalt eller försvagat immunsystem. Rekommenderad dosering varierar beroende på indikation och

immunsystemets funktion. Produkten finns för tillfället på marknaden som receptbelagt läkemedel i över 50 länder globalt. Det har också godkänts i Nya Zeeland och Australien och lanserats i Nya Zeeland som receptfritt läkemedel mot återkommande munherpes hos vuxna patienter med normalt immunsystem.

VI.2.2.2 Läkemedlets plats i det terapeutiska urvalet (d.v.s. första linjen, återfall o.s.v.)

Famciclovir 500 mg tabletter i 3 tabletters förpackningar är avsedda för patienter med normalt immunsystem för behandling av återkommande munherpes som är en mycket vanlig hudsjukdom globalt. Infektionen fås vanligen under barndomen (primär infektion) och märks ofta inte (Harmenberg m.fl., 2010). Förekomsten av munherpes ökar stadigt med åldern, och upp till 80–90 % av alla vuxna i åldern 50 år eller äldre har antikroppar mot HSV-1 (Arduino & Porter, 2008; Looker & Garnett, 2005).

Munherpes kännetecknas av återkommande blåsor på läpparna och kring munnens slemhinnor. Förekomstfrekvensen av infektioner kan variera från sällsynta episoder till 12 eller flera infektioner per år. Förändringarna läker inom 5–15 dygn (i genomsnitt 7–8 dygn), beroende på hur väl personens immunsystem fungerar (Spruance m.fl., 1977; Grout & Barber, 1976; Spruance m.fl., 1977).

Trots att episoder av munherpes vanligen inte är allvarliga och begränsas vanligen av sig själv hos patienter med fungerande immunsystem, söker många patienter vård p.g.a. obehag, smärta, kosmetiska olägenheter och smittorisk (Bader m.fl., 1978; Bader m.fl., 1978). För många patienter kan de psykologiska följderna av munherpes vara ett betydligt större bekymmer och ha större effekt på deras livskvalitet än det fysiska obehaget de upplever (Schmid-Wendtner & Korting, 2004).

Patienter som har benägenhet att få munherpes är ofta oroade över de kosmetiska olägenheterna av klassiska förändringar som definieras som vesiklar/pustuler, sår samt mjuka och hårda skorpor (Augustin, 2001; Cunningham m.fl., 2012). Därför är läkningstiden för klassiska förändringar kliniskt och psykologiskt mycket relevant och har en viktig betydelse för patientens livskvalitet (Esmann, 2001; Augustin, 2001; Arduino & Porter, 2008; Harmenberg m.fl., 2010).

VI.2.2.3 Kort beskrivning av standarden som läkemedlet jämfördes med: antal patienter i nyckelstudier och behandlingsregimer

Totalt 984 patienter i åldern 12–82 år exponerades för famciclovir i tre företagssponsorade studier med patienter med fungerande immunsystem och återkommande munherpes (studierna 2403, RU02 och 2305).

Studien 2403 jämförde två aktiva behandlingsgrupper med placebo: 1 500 mg en gång (engångsdos) och 750 mg två gånger dagligen i en dag (endagsbehandling) (Oeuvray m.fl., 2005; Spruance m.fl., 2006). Studien genomfördes vid 28 center i USA, 10 center i Kanada och tre center i Australien. Totalt 701 vuxna patienter i minst 18 års ålder fick studieläkemedel. Av dem tog 227 famciclovir 1 500 mg en gång, 220 tog famciclovir 750 mg två gånger dagligen i en dag och 254 tog placebo.

Studien RU02 var en engrupsstudie som utvärderade effekterna av en 1 500 mg engångsdos (500 mg tabletter, 3 tabletters förpackning) famciclovir som togs inom en timme efter att prodromalsymtomen (t.ex. stickande, klåda, inflammation) började (Kovganko, 2010). Totalt 484 vuxna patienter i åldern 18–79 år fick minst en dos av studieläkemedlet.

Studie 2305 var en engrupsstudie som utvärderade säkerheten och farmakokinetiken av famciclovir hos ungdomar i åldern 12–17 år med återkommande munherpes och kroppsvikt på ≥ 40 kg (Block m.fl., 2011). Behandlingen som inleddes på kliniken bestod av en 1 500 mg engångsdos (500 mg tabletter, 3 tabletters förpackning). Totalt 53 patienter exponerades för studieläkemedlet.

VI.2.2.4 Resultat på lekmanaspråk

En prövarinitierad studie som publicerats av Spruance med kollegor (Sпруance m.fl., 1999) visade att famciklovirbehandling (125, 250 eller 500 mg tre gånger dagligen i fem dagar) gav signifikant behandlingsnytta jämfört med placebo. Mediantiden till läkning av munherpes var snabbare i gruppen som tog 500 mg famciklovir än i placebogruppen, både enligt prövarbedömning (4 vs. 6 dagar, 33 % minskning, $p = 0,010$) och patientbedömning (3,0 vs. 5,8 dagar, 48 % minskning, $p = 0,008$). Den genomsnittliga maximala förändringsstorleken minskade i proportion till dosen och var 139, 105, 77 respektive 55 mm för grupperna med placebo, 125, 250 respektive 500 mg famciklovir ($p = 0,040$, linjär regression). Studien visade större effekt vid den högsta testade dosen famciklovir (3 x 500 mg dagligen). På basis av dessa resultat undersöktes en total daglig dos på 1 500 mg i de följande företagssponsorade studierna:

I studien 2403 (Oeuvray m.fl., 2005; Spruance m.fl., 2006) var famciklovir 1 500 mg en gång och 750 mg två gånger dagligen i en dag bättre jämfört med placebo när det gällde att minska läkningstiden för det primära förändringsområdet (4,4, 4,0 respektive 6,2 dagar i de tre studiegrupperna [$p < 0,001$]) och för alla förändringar (4,5, 4,1 respektive 6,6 dagar [$p < 0,001$]). Famciklovir 1 500 mg en gång var dessutom bättre än placebo när det gällde att minska tiden till att huden blir normal och tiden till att ömheten och smärtan går över (1,7 vs. 2,9 dagar; $p < 0,001$) och antalet patienter som fick sekundära förändringar (11 % vs. 18 %).

I studien RU02 uppskattades den genomsnittliga läkningstiden från inledning av famciklovirbehandling vara $4,4 \pm 2,1$ dagar för alla studiedeltagare ($n = 480$ vuxna) (Kovganko, 2010). Studien 2305 omfattade ett litet antal patienter ($n = 53$) och fokuserade primärt på utvärdering av säkerheten och tolerabiliteten av en 1 500 mg engångsdos famciklovir hos ungdomar med munherpes (Block m.fl., 2011). Informationen om effekt från denna studie är därför begränsad. Majoriteten av patienterna med aktiv sjukdom i utgångsläget hade symtom (93,2 %) och av dem hade fyra patienter (9,1 %) symtom i slutet av studien.

VI.2.2.5 Effektrelaterad data efter godkännande för försäljning

Det finns inga effektrelaterade data om famciklovir 3 x 500 mg filmdragerade tabletter efter godkännande för försäljning.

VI.2.3. Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns inte tillräckliga effektdata för att stödja användning av famciklovir 3 x 500 mg filmdragerade tabletter hos barn och ungdomar under 18 år. Därför är produkten inte avsedd för användning hos denna patientgrupp. Inte heller gravida eller ammande kvinnor ska använda famciklovir utan läkarordination.

Inga skillnader i effekt sågs eller förväntas när det gäller kön, ålder och etnisk bakgrund.

VI.2.4. Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Tabell 13-3 Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande
Trombocytopeni	<p>I sällsynta fall kan famciklovir leda till minskat antal blodplättar.</p> <p>Risikfaktorer för detta tillstånd är benmärgsstörningar, levercirros och brist på folsyra eller vitamin B₁₂.</p>	Patienter med lågt antal blodplättar i anamnesen eller symtom på detta (oförklarliga blåmärken, rödaktiga eller lilaaktiga fläckar på huden eller näsblödning) eller med samtidiga sjukdomar som ökar risken för lågt antal blodplättar ska rådfråga läkare innan de använder produkten.
Avvikande resultat i leverfunktionstester/kolestatisk gulsot	<p>Ökat antal leverenzymen är en vanlig biverkning av famciklovir. Detta orsakar vanligen inga symtom och går över när behandlingen avslutas.</p> <p>I sällsynta fall kan famciklovir förknippas med kolestatisk gulsot (symtom omfattar gulfärgning av huden och/eller ögonen).</p>	Patienter med dessa tillstånd i anamnesen eller symtom på dem (t.ex. gulfärgning av huden och/eller ögonen) ska rådfråga läkare innan de använder produkten.
Angioödem	<p>Angioödem (d.v.s. svullnad under huden, t.ex. i ansiktet, kring ögonen, på ögonlocken och i svalget) är en sällsynt biverkning av famciklovir.</p> <p>Patienter med symtom på angioödem ska sluta ta famciklovir och uppsöka läkarvård omedelbart. Denna biverkning kan gå över av sig själv eller efter behandling av symtomen.</p>	Famciklovir är kontraindicerat hos patienter med tidigare överkänslighet mot famciklovir, penciklovir eller något annat innehållsämne.
Allvarliga hudreaktioner	Allvarliga allergiska hudreaktioner kan förekomma i enstaka fall. Patienter som får symtom (t.ex. svåra blåsor på huden eller läpparnas, ögonens, munnens, näsgångarnas eller könsorganens slemhinnor) ska sluta ta famciklovir och uppsöka läkarvård omedelbart.	Famciklovir är kontraindicerat hos patienter med tidigare överkänslighet mot famciklovir, penciklovir eller något annat innehållsämne.
Hallucinationer	Hallucination (se eller höra sådant som inte är verkligt) har förekommit i sällsynta fall hos patienter som tagit famciklovir.	Patienter med risk för hallucinationer (t.ex. psykiska störningar, demens eller krampanfall i anamnesen) ska uppmanas uppsöka läkare för rådgivning.

Tabell 13-4 Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Användning hos patienter med njursvikt	Dosjustering är nödvändigt hos patienter med njursvikt p.g.a. den minskade eliminerings-hastigheten. Om dosen inte justeras, kan överdosering inträffa och njurproblemen eventuellt försvåras. Patienter med njursjukdomar ska rådfråga läkare innan de tar famciklovir för att få råd om lämplig dos. Apotekspersonal måste uppmana patienter med njursjukdomar att uppsöka läkare för rådgivning.
Patienter med leversvikt	Efter oralt intag konverteras famciklovir till penciklovir som utövar aktivitet mot herpesviruset. Eftersom levern har en viktig roll i denna elimineringsväg kan famciklovir vara mindre effektivt hos patienter med leversvikt. Alla patienter med leversjukdomar ska rådfråga läkare innan de tar famciklovir.
Ökad virusresistens	Den utbredda användningen av famciklovir kan leda till mutationer som främjar virusresistens mot produkten. Denna risk kan inte uteslutas. Den långa erfarenheten som samlats med olika virusmediciner har dock visat att risken för virusresistens är liten hos patienter med normalt immunsystem.
Användning hos patienter med laktosintolerans	En tablett famciklovir innehåller 107,4 mg laktos. Patienter som inte tål vissa sockerarter, bl.a. laktos, ska kontakta läkare för rådgivning innan de tar famciklovir.
Off label-användning (även pediatrika patienter)	Famciklovir finns tillgängligt som receptfritt läkemedel endast för behandling av återkommande munherpes hos vuxna patienter med normalt immunsystem. Alla andra patienter, även barn och ungdomar under 18 år, ska rådfråga läkare.
Krampanfall	Risken för krampanfall uppföljs noga, men hittills har det inte framkommit några bevis på att användning av famciklovir skulle orsaka krampanfall.

Tabell 13-5 Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning under graviditet och amning	Famciklovir får inte användas under graviditet eller amning om det inte är klart nödvändigt, eftersom det inte finns tillräckliga data. Gravida eller ammande kvinnor ska rådfråga läkare innan de använder famciklovir.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller följande risker:

- Trombocytopeni (lågt antal blodplättar)
- Avvikande resultat i leverfunktionstester/kolestatisk gulsot (ökat antal leverenzymmer i blodet / guldfärgning av huden och ögonvitorna)
- Angioödem (svullnad under huden)
- Allvarliga allergiska reaktioner (svåra blåsor på huden eller slemhinnorna)

- Hallucinationer
- Användning hos patienter med njursvikt
- Användning hos patienter med leversvikt
- Användning hos patienter med laktosintolerans
- Off label-användning, även pediatrika patienter (användning för icke-godkända indikationer)
- Användning under graviditet och amning

Tabell 13-6 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Riskminimeringsåtgärd(er)
<p>Mål och motivering Ytterligare riskminimeringsåtgärder har vidtagits för att informera läkare och apotekspersonal om att famciklovir finns tillgängligt på apotek som receptfritt läkemedel och berätta för dem om viktig säkerhetsinformation om produkten.</p> <p>Apotekspersonal ställer frågor om patientens sjukdomshistoria och uppmanar dem att uppsöka läkare om de har tecken på de ovan nämnda tillstånden.</p> <p>Huvudsakliga riskminimeringsåtgärder Direkt informering av hälso- och sjukvårdspersonal före lansering:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Brev till läkare – Brev till apotekspersonal – Enkät (som ska fyllas i personligen/per telefon eller skickas ut på webben/som rekommenderat brev) för att utvärdera och uppfölja apotekspersonalens förståelse av produktens säkerhetsinformation och brevet till apotekspersonal

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

VI.2.6.1 Lista på studier i utvecklingsplanen efter godkännande för försäljning

Ingen utvecklingsplan efter godkännande för försäljning krävs för denna produkt.

VI.2.6.2 Studier som är ett villkor för godkännande för försäljning

Inga studier har fastställts som villkor för godkännande för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Ej relevant eftersom detta är den första riskhanteringsplanen för famciklovir 3 x 500 mg filmdragerade tabletter.