

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

9.3.2016, versio 1.2

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

HIV-1-infektio

HIV-1-infektion maailmanlaajuinen esiintyvyys on tällä vuosikymmenellä vakiintunut 0,8 %:iin. HIV-infektioon sairastuneiden ihmisten kokonaismäärä on kuitenkin kasvanut, koska uusia tartuntoja ilmaantuu jatkuvasti ja AIDS-kuolemien määrää on voitu vähentää yhä helpommin saatavilla olevalla, erittäin tehokkaalla antiretroviraalisella hoidolla. Vuonna 2007 maailmassa arvioitiin olevan 33,2 miljoonaa HIV-infektioon tai AIDSiin sairastunutta henkilöä, mikä on enemmän kuin vuonna 2001 arvioitu 29,5 miljoonaa. Uusien HIV-infektioiden vuotuinen ilmaantuvuus on vähentynyt vuoden 2001 arvioidusta 3,0 miljoonasta vuonna 2007 arvioituun 2,7 miljoonaan. Vuonna 2007 todettiin 2,0 miljoonaa HIV-infektioon liittyvää kuolemantapausta. Tämä luku on suurentunut vuonna 2001 arvioidusta 1,7 miljoonasta kuolemantapauksesta, mutta koska hoidon saatavuus on tällä vuosikymmenellä parantunut, vuotuinen kuolleisuus oli korkeimmillaan vuonna 2005 ja on sen jälkeen kääntynyt laskuun. Vuosina 2002–2007 antiretroviraalista lääkitystä saavien henkilöiden määrä on suurentunut teollisuusmaissa 300 000:sta 3,0 miljoonaan, mikä on 31 % hoitoa tarvitsevista.^[1]

Saharan eteläpuolisessa Afrikassa HIV tarttuu pääasiassa heteroseksuaalisissa suhteissa, ja tämä on edelleen alue, jossa tautia esiintyy eniten – 67 % koko maailman tautitaakasta. Useimmilla muilla alueilla tärkeimpiä riskitekijöitä ovat miesten välinen seksi, suonensisäisten huumeiden käyttö ja seksityö. Infektioiden määrä on vähenemässä joillakin alueilla, kuten joissakin Afrikan suuren esiintyvyyden maissa, mutta lisääntymässä muualla, kuten Itä-Euroopassa ja Keski-Aasiassa.^[1]

Hepatiitti B -infektio

Hepatiitti B -viruksen aiheuttama maksatulehdus on erityisesti kehittyvillä alueilla esiintyvä maailmanlaajuinen terveysongelma. Hepatiitti B -virus (HBV) tarttuu yleensä ruumiinnesteiden, kuten veren, siemennesteen ja emättimen eritteiden välityksellä.^[2]

Maailmanlaajuisesti 350–400 miljoonalla ihmisellä on hepatiitti B -infektio,^[3] ja taudin esiintyvyys vaihtelee maantieteellisten alueiden mukaan 1–20 %:n välillä. Tautia todetaan runsaammin esimerkiksi Alaskan eskimoilla, Aasian Tyynenmeren saarten asukkailla, Australian alkuperäisväestössä sekä Intian niemimaan, Saharan eteläpuolisen Afrikan ja Keski-Aasian väestöissä. Joillakin alueilla, kuten Vietnamin, taudin esiintyvyys on jopa 30 %. Nämä vaihtelut johtuvat eroista taudin tarttumistavoissa, joihin kuuluu myös hoitoperäinen tartunta, sekä potilaan iästä tartuntahetkellä.

Hepatiitti B -infektion elinikäinen riski on alle 20 % matalan esiintyvyyden alueilla (alle 2 %, yleensä 0,1–2 %), joilla tauti leviää pääasiassa aikuisiässä joko sukupuoliteitse tai ihon läpi saatujen tartuntojen välityksellä. Noin 12 % hepatiitti B -infektiota sairastavista asuu matalan esiintyvyyden alueilla, kuten Yhdysvalloissa, Kanadassa, Länsi-Euroopassa, Australiassa ja Uudessa-Seelannissa.^[4]

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

HIV-1-infektio

Ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoito riippuu taudin vaiheesta ja mahdollisista samanaikaisista opportunisti-infektioista. Hoidon yleisenä tavoitteena on estää immuunijärjestelmän heikkeneminen niin paljon, että opportunisti-infektioiden todennäköisyys lisääntyy.^[5]

Tämä lääkeaine estää HIV-käänteiskopioijaentsyymiä kilpailemalla sitoutumisesta luonnollisen deoksiadenosiini-5'-trifosfaattisubstraatin kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Se annetaan tenofoviirin bis-isopropoksikarbonyylioksimetyyliesterijohdoksen esiasteena, joka muuntuu elimistössä useiden entsyymattisten prosessien kautta tenofoviiriksi, joka on adensiini-5'-monofosfaatin nukleotidianalogi. Rasvaisen ruuan nauttiminen suurentaa lääkeaineen hyötyosuutta. Lääkeaineen pitkäkestoinen jakautuminen soluihin mahdollistaa lääkkeen annostelun kerran vuorokaudessa.

Tutkimuksissa, joissa arvioitiin tämän lääkkeen käyttöä altistusta edeltävänä estohoitona, lääke osoittautui erittäin tehokkaaksi ja turvalliseksi suonensisäisiä huumeita käyttävillä ja seksuaalisesti aktiivisilla, heteroseksuaalisilla aikuisilla. Yhdysvaltain tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskusten (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ohjeissa suositellaan käyttämään näille potilasryhmille pelkkää tenofoviiria vaihtoehtona emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmälle. Tämä ei kuitenkaan koske toisten miesten kanssa sukupuolisuhteessa olevia miehiä, koska lääkkeen tehoa ei ole tutkittu tällä potilasryhmällä.

Hepatiitti B -infektio

Hepatiitti B -infektiota sairastavien potilaiden hoidon tärkein tavoite on estää taudin eteneminen, varsinkin kirroosiksi, maksan vajaatoiminnaksi ja maksasyöväksi.^[6]

Tenofoviiria voidaan käyttää ensilinjan hoitona aiemmin hoitamattomille potilaille.^[7] Sitä suositellaan lisälääkkeeksi potilaille, joilla on todettu resistenssi lamivudiinille, telbivudiinille tai entekaviirille. Tenofoviiri on adefoviiria tehokkaampi antiviraalinen hoito, ja sillä voidaan korvata adefoviiri sellaisten potilaiden hoidossa, joille ei saada riittävää vastetta adefoviirilla.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ja tehoa HIV-1-tartunnan saaneiden alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ja tehoa

< 35 kg painavien tai 2 – < 12-vuotiaiden lasten kroonisen hepatiitti B -infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviiridisoproksiililla.

Kohtalaisen laajat tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos hoito on tarpeen.

Tenofoviirin on osoitettu erittyvän äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV- ja HBV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n ja HBV:n lapsen tarttumisen välttämiseksi.

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on vähän tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toimintaa, vain, jos hoidosta saatavan mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta on vähän tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT) -pisteet ovat > 9. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksaan tai munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksa-, sappi- ja munuaisarvoja on seurattava tarkoin tällä potilasryhmällä.

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat myös hyvin vähäisiä.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
<u>Munuaistoksisuus</u>	Tenofoviiri poistuu pääasiassa munuaisten kautta. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa, kohonneita kreatiniiniarvoja, hypofosfatemiaa ja proksimaalista tubulopatiaa (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä) on raportoitu esiintyneen käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia kliinisesti.	Munuaisten toiminnan tarkkaa seurantaa suositellaan aikuisilla tenofoviiria saavilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Moniammatillista lähestymistä

		suositellaan, jotta voitaisiin riittävän kattavasti ja tapauskohtaisesti punnita hoidon hyödyt ja haitat, sopia hoidon aikana toteutettavasta tarkoituksenmukaisesta seurannasta (mukaan lukien päätös hoidon lopettamisesta) sekä arvioida täydentävän lääkityksen tarvetta.
<u>Munuaisten proksimaalisen tubulopatian ja pienentyneen luutiheyden vaikutukset luustoon</u>	Tenofoviiri voi aiheuttaa luutiheyden pienenemistä. Tenofoviirisoprosiiliin liittyvien luutiheyden muutosten vaikutuksia luuston pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei toistaiseksi tiedetä. Luustomuutokset (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti munuaisten proksimaaliseen tubulopatiaan.	Luustomuutoksia epäiltäessä tai havaittaessa on syytä konsultoida endokrinologia ja/tai nefrologia.
<u>Hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen pelkkää hepatiitti B -infektiota ja samanaikaista HIV- ja HBV-infektiota sairastavilla potilailla</u>	Hepatiitin äkillistä pahenemista on myös raportoitu potilailla, jotka ovat lopettaneet hepatiitti B -hoidon. Hoidon jälkeiseen pahenemiseen liittyy yleensä HBV DNA -arvon nousu, ja suurin osa tapauksista vaikuttaa itsestään rajoittuvilta. On kuitenkin raportoitu vakavia pahenemisia, mukaan lukien kuolemantapauksia.	Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti sekä kliinisesti että laboratorionkokein vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan. Jos samanaikaista HIV- ja HBV-infektiota sairastavalla potilaalla todetaan maksasairauden pahenemista, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.
<u>Yhteisvaikutus didanosiin kanssa</u>	Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiin samanaikainen annostelu lisää didanosiin systeemistä altistusta (pitoisuutta elimistössä) 40–60 %, mikä saattaa lisätä didanosiin liittyvien	Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa.

	<p>haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.</p> <p>Tenofoviiridisoproksiiliin ja didanosiin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.</p>	
<u>Haimatulehdus</u>	Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia.	Tuntematon
<u>Maitohappoasidoosi ja vaikea maksan suurentuma, johon liittyy rasvamaksa</u>	<p>Seuraavat haittavaikutukset saattavat olla merkkejä maitohappoasidoosista:</p> <ul style="list-style-type: none"> o syvä, nopea hengitys o uneliaisuus o pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu 	<p>Tenofoviirin ja didanosiin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa.</p> <p>Lääkäri harkitsee huolellisesti, hoidetaanko potilasta tenofoviirin ja didanosiin yhdistelmällä.</p> <p>Maitohappoasidoosia epäiltäessä on otettava välittömästi yhteyttä lääkäriin.</p>

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikka katsotaan mahdolliseksi riskiksi)
<u>Resistenssin kehittyminen pitkäaikaisen altistuksen aikana hepatiitti B -infektiota sairastavilla potilailla</u>	<p>HIV-1-kantoja, joiden herkkyys tenofoviirille on alentunut ja joissa esiintyy K65R-mutaatio käänteiskopioijaentsyymissä, on valikoitunut <i>in vitro</i> ja joissakin potilaissa. Tenofoviiridisoproksiilia tulee välttää potilailla, joita on aiemmin hoidettu antiretroviraalisilla lääkineillä ja joilla on kantoja,</p>

	<p>joissa esiintyy K65R-mutaatio.</p> <p>Aiemmin hoidetuille potilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on arvioitu 245 mg tenofoviiridisoproksiilin HIV:n vastaista aktiivisuutta nukleosidiestäjille resistenttejä HIV-1-kantoja vastaan. Tulokset osoittavat, että potilailla, joiden HIV ilmensi vähintään kolmea tymidiinianalogiin liittyvää mutaatiota (TAM), joissa oli joko M41L- tai L210W-käänteiskopioijaentsyymimutaatio, vaste 245 mg tenofoviiridisoproksiilille oli heikentynyt.</p>
--	--

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
<u>Turvallisuus lapsilla (mukaan lukien pitkän aikavälin turvallisuus)</u>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa HIV-1-tartunnan saaneiden alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa < 35 kg painavien tai 2 – < 12-vuotiaiden lasten kroonisen hepatiitti B -infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.</p>
<u>Turvallisuus iäkkäillä potilailla</u>	<p>Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviiridisoproksiililla.</p>
<u>Turvallisuus raskauden aikana</u>	<p>Kohtalaisen laajat tiedot (300 – 1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta.</p> <p>Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voidaan harkita, jos hoito on tarpeen.</p>
<u>Turvallisuus imetyksen aikana</u>	<p>Tenofoviirin on osoitettu erittyvän äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.</p> <p>Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV- ja HBV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n ja HBV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.</p>
<u>Turvallisuus mustaihoisilla HBV-infektiopotilailla</u>	<p>Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.</p>
<u>Turvallisuus potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt</u>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on vähän tietoa, ja pitkän aikavälin</p>

	turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50–80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toimintaa, vain, jos hoidosta saatavan mahdollisen hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski.
<u>Turvallisuus potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT) -pisteet ovat > 9 (mukaan lukien pitkän aikavälin turvallisuus)</u>	Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta on vähän tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT) -pisteet ovat > 9. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksaan tai munuaiseen liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksa-, sappi- ja munuaisarvoja on seurattava tarkoin tällä potilasryhmällä.
<u>Turvallisuus maksansiirtopotilailla</u>	Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin vähäisiä.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Tenofoviiridisoproksiilisukkinaatti 245 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenveto sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä.

Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia. Suun kautta otettavan tenofoviiridisoproksiilisukkinaatti 245 mg kalvopäällysteisten tablettien turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Kattavat tiedot näistä ehdoista ja mahdollisen koulutusmateriaalin keskeisistä osista on esitetty liitteessä 10. Näiden lisätoimien toteuttamisesta kussakin maassa sovitaan kuitenkin yhdessä lääkkeen valmistajan ja kansallisen viranomaisen kanssa.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

Munuaistoksisuus

<u>Turvallisuustieto 16: Munuaistoksisuus</u>
Riskien minimoinnin lisätoimet: Koulutukseen liittyvät hankkeet
<u>Tavoite ja perustelu:</u> Lääketieteellisen koulutuksen avulla toteutettu riskienhallinta, jonka ensisijaisena tavoitteena on välittää tietoa kreatiinipuhdistuman määrittämisen tärkeydestä ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana sekä annostuksen tarkoituksenmukaisen pienentämisen tarpeesta potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.
<u>Tiivistetty kuvaus keskeisistä riskien minimointitoimenpiteistä:</u> Lääkäreille tarkoitettu koulutuspaketti, joka sisältää valmisteyhteenvedon sekä tarkoituksenmukaisen koulutusesitteen, jossa on: <ul style="list-style-type: none"> – HIV ja munuaiset -koulutusesite, jossa on mukana kreatiniinipuhdistumalaskuri – HBV ja munuaiset -koulutusesite, jossa on mukana kreatiniinipuhdistumalaskuri – HIV ja lapset -koulutusesite – HBV ja lapset -koulutusesite

Kattavat tiedot näistä ehdoista ja koulutusmateriaalin keskeisistä osista on esitetty liitteessä 10.

VI.2.6 *Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen*

Ei oleellinen

VI.2.7 *Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä*

Ei oleellinen