

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg filmdragerade tabletter

9.3.2016, Version 1.2

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Hiv-1-infektion

Under detta årtionde har prevalensen av hiv-1-infektion i världen stabiliserats till 0,8 %. Det totala antalet människor som lever med hiv har dock ökat, eftersom nya infektioner uppstår fortfarande och antalet aidsrelaterade dödsfall har kunnat förebyggas med mycket effektiv antiretroviroterapi som är allt mer tillgänglig. År 2007 levde ungefär 33,2 miljoner människor med hivinfektion eller aids världen över. Antalet har ökat från 29,5 miljoner 2001. Den årliga incidensen av nya hivinfektioner minskade från ungefär 3,0 miljoner 2001 till ungefär 2,7 miljoner 2007. Antalet hivrelaterade dödsfall var ungefär 2,0 miljoner 2007. Detta antal är en ökning från 1,7 miljoner dödsfall 2001, men i och med att tillgången till behandling ökade under detta årtionde, nådde antalet dödsfall sin topp 2005 och har därefter minskat. Mellan 2002 och 2007 ökade antalet människor som fick antiretroviroterapi i utvecklingsländerna från 300 000 till 3 miljoner, vilket utgjorde 31 % av de människor som behövde behandling.^[1]

Heterosexuell kontakt är den huvudsakliga smittvägen hos den allmänna befolkningen i Afrika söder om Sahara, som fortfarande är den värst drabbade regionen och där 67 % av alla smittade världen över bor. Huvudsakliga riskfaktorer i de flesta andra regioner är sex mellan män, användning av intravenösa droger och sexarbete. Antalet infektioner håller på att minska i vissa regioner, inklusive några av de värst drabbade länderna i Afrika, men håller på att öka på andra håll, såsom i Östeuropa och Centralasien.^[1]

Hepatit B-infektion

Hepatit B-infektion är ett världsomfattande hälsoproblem, särskilt i utvecklingsländerna. Hepatit B-virus (HBV) smittar vanligen via kroppsvätskor, såsom blod, sädesvätska och vaginalt sekret.^[2]

Globalt drabbar kronisk hepatit B-infektion 350–400 miljoner människor^[3] och prevalensen av sjukdomen varierar mellan olika geografiska områden från 1 till 20 %. Graden är högre till exempel bland eskimåer i Alaska, invånare på öarna i asiatiska Stilla havet, aboriginer i Australien och populationer i Indiska subkontinenten, Afrika söder om Sahara och Centralasien. Inom vissa områden, såsom i Vietnam, är andelen till och med så hög som 30 %. Variationen beror på skillnaderna i smittvägar, inklusive iatrogen smitta, och patientens ålder vid tidpunkten för insjuknandet i infektion.

Livstidsrisken för infektion med hepatit B-virus (HBV) är mindre än 20 % inom områden med låg prevalens (< 2 %, vanligen 0,1–2 %), och smitta via sexuell kontakt och perkutan smitta i vuxen ålder är de huvudsakliga smittvägarna. Ungefär 12 % av personer med hepatit B-infektion bor inom områden med låg prevalens, såsom USA, Kanada, Västeuropa, Australien och Nya Zeeland.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Hiv-1-infektion

Behandlingen av humant immunbristvirus (hiv) beror på sjukdomsfasen och förekomsten av andra eventuella samtidiga opportunistiska infektioner. I allmänhet är syftet med behandlingen att förhindra att immunförsvaret försvagas så mycket att opportunistiska infektioner blir sannolika.^[5]

Detta läkemedel hämmar hivs omvända transkriptas genom att konkurrera om bindning med det naturliga substratet deoxiadenosin-5'-trifosfat och efter inkorporering i DNA genom att avbryta DNA-kedjan. Det administreras som prodrug till bis-isopropoxikarboxyloximetyl esterderivat av tenofovir som genom olika enzymatiska processer omvandlas till tenofovir, som är en nukleotid analog av adenosin-5'-monofosfat. Biotillgängligheten ökar efter en fettrik måltid. Den långsamma fördelningen i cellerna möjliggör dosering en gång dagligen.

Studier om preexponeringsprofylax (PRep) har visat att detta läkemedel är mycket effektivt och säkert hos personer som använder intravenösa droger och heterosexuella aktiva vuxna. CDC (USA:s centrum för kontroll och förebyggande av sjukdomar) rekommenderar tenofovir som enda läkemedel som ett alternativ till kombinationen av emtricitabin och tenofovir för dessa populationer, men inte för män som har sex med män, eftersom läkemedlets effekt inte har studerats hos dessa.

Hepatit B-infektion

Det primära målet för behandling av patienter med hepatit B-infektion är att förebygga sjukdomsprogression, särskilt till cirros, leversvikt och levercellscancer.^[6]

Tenofovir kan användas som första linjens behandling för patienter som inte tidigare har fått behandling.^[7] Detta läkemedel rekommenderas som tilläggsbehandling för patienter med resistens mot lamivudin, telbivudin eller entecavir. Tenofovir ger en effektivare antiviral behandling än adefovir, och det kan ersätta adefovir hos patienter som inte har haft en adekvat respons på adefovir.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos barn med hiv-1 under 2 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data. Säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos barn med kronisk hepatit B mellan 2–12 år som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

Tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Äldre patienter har mer sannolikt nedsatt njurfunktion; därför ska försiktighet iakttas vid behandling av äldre patienter med tenofovirdisoproxil.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet förknippad med tenofoviridisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. Användning av tenofoviridisoproxil kan övervägas under graviditet, om nödvändigt.

Det har visats att tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information om effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn. Därför ska tenofoviridisoproxil inte användas under amning.

Generellt sett rekommenderas det att kvinnor med hiv eller hepatit B-infektion inte ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv och hepatit B till barnet.

Farmakokinetiken har inte speciellt studerats i olika etniska grupper.

Det finns begränsade data om säkerheten och effekten av tenofoviridisoproxil hos vuxna patienter med måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och långtidssäkerhetsdata har inte bedömts vid lindrigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min). Därför ska tenofoviridisoproxil endast användas hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion om de eventuella fördelarna av behandlingen övervägs uppväga de eventuella riskerna.

Det finns begränsade data om säkerheten och effekten av tenofoviridisoproxil hos patienter med hepatit B-infektion och dekomenserad leversjukdom och mer än 9 poäng på Child-Pugh-Turcotte (CPT)-skalan. Dessa patienter kan ha större risk för allvarliga lever- eller njurbiverkningar. Därför ska lever-, gall- och njurvärden kontrolleras noggrant i denna patientgrupp.

Det finns mycket begränsade data om säkerheten och effekten hos patienter med levertransplantat.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<u>Njurtoxicitet</u>	Tenofovir utsöndras främst via njurarna. Njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt kreatinin, hypofosfatemi och proximal tubulopati (inklusive Fanconis syndrom) har rapporterats vid användning av tenofoviridisoproxil i klinisk praxis.	Noggrann kontroll av njurfunktionen rekommenderas för vuxna patienter som har nedsatt njurfunktion och behandlas med tenofovir. Användning av tenofoviridisoproxil rekommenderas inte för barn med nedsatt njurfunktion. Ett multidisciplinärt närmande rekommenderas för att adekvat bedöma nytto-riskbalansen av behandlingen från fall till fall, besluta om noggrann

		kontroll under behandling (inklusive beslut om utsättande av behandlingen) och överväga behovet av tilläggsbehandling.
<u>Effekter på skelettet på grund av proximal renal tubulopati/minskad benmineraltäthet</u>	Tenofovir kan orsaka minskad bentäthet. Effekterna av tenofovirdisoproxilrelaterade förändringar i benmineraltätheten på skelettets hälsa på lång sikt och risken för frakturer i framtiden är för tillfället okända. Skelettabnormiteter (som i sällsynta fall bidrar till frakturer) kan vara förknippade med proximal renal tubulopati.	Om skelettabnormitet upptäcks eller misstänks, ska en endokrinolog och/eller nefrolog konsulteras.
<u>Försämring av hepatit efter behandlingen hos patienter med enbart hepatit B-infektion och hos patienter med samtidig hiv- och hepatit B-infektion</u>	Akut försämring av hepatit har också rapporterats hos patienter som har avslutat behandlingen av hepatit B. Försämring efter behandlingen relateras vanligen till ökad HBV-DNA, och största delen verkar vara självbegränsade. Dock har allvarliga försämrings, inklusive dödsfall, rapporterats.	Leverfunktionen ska kontrolleras regelbundet med både kliniska undersökningar och laboratoriekontroller under minst 6 månader efter avslutad behandling av hepatit B. Vid behov kan det vara motiverat att återuppta hepatit B-behandling. Hos patienter med framskriden leversjukdom eller cirros rekommenderas inte utsättande av behandling eftersom en försämring av hepatit efter utsatt behandling kan leda till leverdekompensation. Om det finns evidens på förvärrad leversjukdom hos patienter med samtidig hiv och hepatit B-infektion, ska avbrott eller utsättande av behandlingen övervägas.
<u>Interaktion med didanosin</u>	Samtidig administrering med tenofovirdisoproxil och didanosin ger en ökning på 40–60 % av systematisk exponering för didanosin vilket kan öka risken för	Samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och didanosin rekommenderas inte.

	<p>didanosinrelaterade biverkningar. Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktosacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.</p> <p>Samtidig administrering med tenofoviridisoproxilfumarat och didanosin 400 mg dagligen har förknippats med en signifikant minskning av antalet CD4-celler, möjligen pga. en intracellulär interaktion som ökar fosforylerat (aktivt) didanosin. En minskad dos om 250 mg didanosin som samtidigt administrerades med tenofoviridisoproxil förknippas med rapporter om hög andel virologisk svikt för flera av de testade kombinationerna för behandling av hiv-1-infektion.</p>	
<u>Bukspottkörtelinflammation</u>	Sällsynta fall av bukspottkörtelinflammation och laktosacidosis, ibland dödliga, har rapporterats.	Inga kända
<u>Laktosacidosis och svår leverförstoring med fettlever</u>	<p>Följande biverkningar kan vara tecken på laktosacidosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> o djup, snabb andning o sömnhet o illamående, kräkningar och buksmärta 	<p>Samtidig administrering av tenofovir och didanosin rekommenderas inte.</p> <p>Läkaren överväger noggrant om patienter ska behandlas med kombinationer av tenofovir och didanosin.</p> <p>Läkare ska uppsökas omedelbart vid misstanke om laktosacidosis.</p>

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
<u>Utveckling av resistens under långtidsexponering hos patienter med hepatit B-infektion</u>	<p>Hiv-1-stammar med försvagad respons på tenofovir och K65R-mutation av omvänt transkriptas har observerats in vitro och hos vissa patienter. Tenofoviridisoproxil bör undvikas hos patienter som tidigare fått antiretroviral behandling och har hiv med stammar med K65R-mutationen.</p> <p>Effekten av tenofoviridisoproxil 245 mg mot hiv-1-stammar med</p>

	resistens mot nukleosida hämmare har undersökts i kliniska studier på patienter som tidigare fått behandling. Resultaten visade att patienter med hiv som har utvecklat tre eller fler tymidinanalog-relaterade mutationer (TAM) som inkluderade antingen M41 eller L210W omvänd transkriptasmutation uppvisade nedsatt mottaglighet för behandling med tenofovirdisoproxil 245 mg.
--	---

Återstående information

Risk	Vad är känt
<u>Säkerhet hos barn (inklusive långtidssäkerhet)</u>	Säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos barn med hiv-1 under 2 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data. Säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos barn med kronisk hepatit B mellan 2–12 år som väger mindre än 35 kg har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.
<u>Säkerhet hos äldre patienter</u>	Tenofovirdisoproxil har inte studerats hos patienter över 65 år. Äldre patienter har mer sannolikt nedsatt njurfunktion; därför ska försiktighet iaktas vid behandling av äldre patienter med tenofovirdisoproxil.
<u>Säkerhet under graviditet</u>	En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300–1 000 graviditeter) tyder inte på några missbildningar eller foster/neonatal toxicitet förknippad med tenofovirdisoproxil. Djurstudier tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter. Användning av tenofovirdisoproxil kan övervägas under graviditet, om nödvändigt.
<u>Säkerhet under amning</u>	Det har visats att tenofovir utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information om effekterna av tenofovir på nyfödda/spädbarn. Därför ska tenofovirdisoproxil inte användas under amning. Generellt sett rekommenderas det att kvinnor med hiv eller hepatit B-infektion inte ska amma sina spädbarn för att undvika överföring av hiv och hepatit B till barnet.
<u>Säkerhet hos svarta patienter med hepatit B-infektion</u>	Farmakokinetiken har inte speciellt studerats i olika etniska grupper.
<u>Säkerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion</u>	Det finns begränsade data om säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos vuxna patienter med måttlig till gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och långtidssäkerhetsdata har inte bedömts vid lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min). Därför ska tenofovirdisoproxil endast användas hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion om de eventuella fördelarna av behandlingen övervägs uppväga de eventuella riskerna.
<u>Säkerhet hos patienter med dekompenserade</u>	Det finns begränsade data om säkerheten och effekten av tenofovirdisoproxil hos patienter med hepatit B-infektion och

<u>leversjukdomar och ett CPT-poäng över 9 (inklusive långtidssäkerhet)</u>	dekompenserad leversjukdom och mer än 9 poäng på Child-Pugh-Turcotte (CPT)-skalan. Dessa patienter kan ha större risk för allvarliga lever- eller njurbiverkningar. Därför ska lever-, gall- och njurvården kontrolleras noggrant i denna patientgrupp.
<u>Säkerhet hos patienter med levertransplantat</u>	Det finns mycket begränsade data om säkerheten och effekten hos patienter med levertransplantat.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Produktresumén för tenofoviridisoproxilsuccinat 245 mg filmdragerade tabletter ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna i produktresumén och bipacksedeln är kända som rutinmässiga riskminimeringsåtgärder. Tenofoviridisoproxilsuccinat 245 mg filmdragerade tabletter för oral användning har speciella villkor och begränsningar för säker och effektiv användning av det (ytterligare riskminimeringsåtgärder). Fullständig information om dessa villkor och de viktigaste frågorna i allt informationsmaterial finns i bilaga 10. Hur dessa implementeras i varje land beror på avtalet mellan tillverkaren och de nationella myndigheterna.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder gäller den följande risken:

Njurtoxicitet

<u>Säkerhetsfråga 16: Njurtoxicitet</u>
Riskminimeringsåtgärder: Utbildningsinitiativ
<u>Syfte och motivering:</u> Riskhantering genom medicinsk utbildning, främst avsedd för att informera om betydelsen av utredning av kreatininclearance vid behandlingsstarten och under behandlingen, och behovet av lämplig dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion.
<u>Sammanfattning av huvudsakliga ytterligare riskminimeringsåtgärder:</u> Ett utbildningspaket för läkare innehållande produktresumén och en informationsbroschyr enligt följande: <ul style="list-style-type: none"> – Informationsbroschyr om hiv och njurar, inklusive kreatininclearancekalkylator – Informationsbroschyr om hepatit B och njurar, inklusive kreatininclearancekalkylator – Informationsbroschyr om hiv och barn – Informationsbroschyr om hepatit B och barn Fullständig information om dessa villkor och de viktigaste frågorna i allt informationsmaterial finns i bilaga 10.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.