

Darunavir STADA 400, 600 och 800 mg filmdragerade tabletter

7.9.2016, version 1.1

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Humant immunbristvirus (hiv) angriper celler i immunsystemet som är kroppens naturliga försvar mot bakterier och andra ämnen som kan orsaka infektioner och sjukdomar. Detta leder till förvärvat immunbristsyndrom dvs. aids.

I slutet av 2014 beräknade FN:s gemensamma program rörande hiv och aids (UNAIDS) att ungefär 37 miljoner människor runtom i världen lever med hivinfektion. Av dessa lever 28,5 miljoner människor i Afrika söder om Sahara och mer än hälften av det totala antalet hivinfekterade personer i Afrika söder om Sahara är kvinnor. Antalet nya hivinfektioner har minskat med 35 procent sedan 2000 och antalet aidsrelaterade dödsfall har minskat med 42 procent sedan toppen 2004. Personer med aids har ökad risk för att utveckla infektioner, såsom pneumoni, herpesinfektioner, svampinfektioner och tuberkulos samt vissa tillstånd, såsom vissa typer av cancer, lever-, njur- och hjärtproblem samt skelettsjukdomar (*UNAIDS 2015*).

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Hivläkemedel används för att behandla människor med hivinfektion. Dessa läkemedel minskar mängden hiv i blodet genom att bromsa eller förhindra virusets tillväxt.

En grupp antiretrovirala läkemedel som kallas proteashämmare har blivit en hörnsten i behandlingen av hiv. Darunavir är en proteashämmare. Det blockerar ett enzym, kallat proteas, som deltar i förökningen av hiv. När enzymet blockeras kan viruset inte förökas normalt, vilket hämmar replikationshastigheten. Darunavir ska tas tillsammans med en boosterdos (ritonavir eller kobicistat) som gör att darunavir bryts ner långsammare i kroppen, vilket således medför att halten av darunavir ökar i blodet. Detta gör att en lägre dos av darunavir kan användas för att uppnå samma antivirala effekt.

Darunavir tillsammans med andra hivläkemedel minskar mängden hiv i blodet och håller den på en låg nivå. Darunavir botar inte hivinfektion eller aids, men det kan fördröja eller motverka skadan på immunsystemet och till följd av detta fördröja utvecklingen av aidsrelaterade infektioner och sjukdomar.

Darunavir tillsammans med en låg dos av ritonavir är indikerad i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter med hiv-1-infektion. Sådana patienter är:

- vuxna patienter som har eller inte har använt antiretrovirala läkemedel tidigare

- barn som är över 3 år och som väger minst 15 kg.

Andra proteashämmare finns också tillgängliga på den europeiska marknaden, såsom bostrat lopinavir, atazanavir, indinavir, sakinavir, nelfinavir, tipranavir och forsamprenavir.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Begränsad information finns tillgänglig om användning av darunavir bostrat med ritonavir och kobicistat hos patienter från 65 år och äldre. Erfarenhet av darunavir bostrat med ritonavir och kobicistat hos gravida kvinnor är för tillfället begränsad till fallrapporter. Det är inte känt om darunavir eller kobicistat utsöndras i bröstmjolk. Det rekommenderas att mödrar med hiv inte ammar sina barn medan de behandlas med darunavir.

Darunavir, ritonavir och kobicistat har inte studerats hos patienter med svår lever- och njursvikt, men dosen av darunavir behöver inte ändras hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion och patienter med njursvikt, inklusive patienter med svår njursvikt.

Säkerheten och effekten av darunavir och kobicistat hos barn under 18 år har inte fastställts, så användning av darunavir och kobicistat hos barn under 18 år rekommenderas inte.

Begränsad information om användning av darunavir och kobicistat hos patienter med samtidig hepatit B och/eller hepatit C finns tillgänglig. Lämpliga laboratorieprov ska tas innan behandling med darunavir och kobicistat påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
<u>Allvarliga hudreaktioner</u>	<p>Hudutslag har observerats som en vanlig biverkning och allvarliga hudreaktioner har observerats som en sällsynt biverkning.</p> <p>Det är 15 gånger mer sannolikt att patienter med hiv besöker läkare på grund av vanliga hudtillstånd än patienter som inte har hivinfektion. Dessa hudtillstånd kan ibland ha orsakats av andra virus.</p> <p>I kliniska studier var hudutslagen vanligen milda till måttliga och ofta uppstod de inom de första 4 veckorna av behandlingen och försvann</p>	<p>Hudutslagen är vanligen milda till måttliga. Eftersom hudutslag också kan vara ett symtom på en sällsynt allvarlig situation, är det viktigt du kontaktar läkare om du får hudutslag. Din läkare kommer att råda dig hur man handskas med dina symtom eller om behandling med darunavir måste stoppas.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<p>under fortsatt behandling.</p> <p>Incidensen av hudutslag var högre hos patienter som är allergiska mot sulfaläkemedel jämfört med patienter som inte har denna allergi.</p> <p>I sällsynta fall kan hudutslaget bli allvarligt eller eventuellt livshotande.</p>	
<p><u>Levertoxicitet på grund av läkemedelsbehandling (hepatotoxicitet)</u></p>	<p>Biverkningar i levern (t.ex. onormala levervärden) har observerats som vanliga biverkningar och hepatit har observerats som en mindre vanlig biverkning.</p> <p>I kliniska studier förekom dessa biverkningar oftare hos patienter med både hiv-1-infektion och hepatit B eller hepatit C än hos patienter med enbart hiv-1-infektion.</p>	<p>Lämpliga laboratorieprov ska tas innan behandling med darunavir boostat med ritonavir påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen.</p> <p>Intensifierad övervakning av levervärden ska övervägas hos patienter med bakomliggande kronisk hepatit, cirros (kronisk sjukdom som stör den normala leverfunktionen) eller hos patienter som har haft onormala levervärden före behandlingen, särskilt under de första månaderna av behandling med darunavir boostat med ritonavir.</p>
<p><u>Högt blodsocker (hyperglykemi)</u></p>	<p>Diabetes eller förhöjt blodsocker har observerats som en mindre vanlig biverkning.</p> <p>I kliniska studier med darunavir hos vuxna var incidensen för blodsockerrelaterade biverkningar liknande hos patienter som behandlats med darunavir boostat med ritonavir jämfört med patienter som behandlats med lopinavir boostat med ritonavir.</p> <p>Förhöjt blodsocker relaterat till behandlingen förekom ofta i kliniska studier med darunavir och ritonavir och observerades också i kliniska studier med darunavir och kobicistat, men</p>	<p>Allmänna förebyggande åtgärder enligt gängse medicinsk praxis är tillämpliga.</p> <p>Inga specifika åtgärder kan rekommenderas på grund av avsaknad av identifierade specifika riskfaktorer som kan förebyggas.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	allvarliga avvikelser var sällsynta.	
<p><u>Onormala lipidvärden i blodet (lipider är kolesterol och fettsyror) (lipidavvikelser)</u></p>	<p>Lipidrelaterade biverkningar har observerats som vanliga biverkningar.</p> <p>I kliniska studier på vuxna var incidensen för lipidrelaterade biverkningar samma eller lägre hos försökspersoner som behandlats med darunavir boostrat med ritonavir jämfört med försökspersoner som behandlats med lopinavir boostrat med ritonavir. I en klinisk studie var incidensen av lipidrelaterade biverkningar lägre i gruppen som behandlades med 800 mg darunavir boostrat med ritonavir dagligen jämfört med gruppen som behandlades med 600 mg darunavir boostrat med ritonavir två gånger dagligen.</p>	<p>Allmänna förebyggande åtgärder enligt gängse medicinsk praxis är tillämpliga.</p> <p>Inga specifika åtgärder kan rekommenderas på grund av avsaknad av identifierade specifika riskfaktorer som kan förebyggas.</p>
<p><u>Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)</u></p>	<p>Inflammation i bukspottkörteln har observerats som en mindre vanlig biverkning.</p> <p>I två kliniska studier upptäcktes ingen skillnad mellan incidensen för bukspottkörtelrelaterade biverkningar mellan patienter som behandlats med darunavir boostrat med ritonavir och lopinavir boostrat med ritonavir.</p>	<p>Inga specifika åtgärder kan rekommenderas på grund av avsaknad av identifierade specifika riskfaktorer som kan förebyggas.</p>
<p><u>Immunsystemet börjar återhämta sig, men reagerar sedan på en tidigare förvärvad infektion med en överväldigande inflammatorisk reaktion som gör att symtomen på infektionen förvärras (immunrekonstitutionssyndr om [IRIS])</u></p>	<p>Immunrekonstitutionssyndrom har observerats som en mindre vanlig biverkning.</p> <p>Hos hivinfekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av hivbehandlingen, kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande bakterier från tidigare infektioner (t.ex. virus, bakterier, svamp osv.) uppstå</p>	<p>Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några symtom på infektion (till exempel förstorade lymfknutor eller feber). Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas av hälsovårdspersonal och lämplig behandling påbörjas vid behov.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<p>och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av hivbehandlingen.</p> <p>Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvär, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.</p>	
<p><u>Utveckling av läkemedelsresistens (virusets förmåga att föröka sig under behandlingen med ett hivläkemedel, vilket gör att läkemedlet inte är effektivt)</u></p>	<p>Hos vissa patienter blir viruset resistent mot hivläkemedlet. Detta kan inträffa också under behandling med en proteashämmare såsom darunavir. När viruset blir resistent mot en proteashämmare kan andra proteashämmare och hivläkemedel också vara ineffektiva, vilket begränsar antalet behandlingsalternativ som är tillgängliga för patienten.</p> <p>Sammantaget var andelen vuxna som inte kunde upprätthålla låga virusnivåer lägre hos patienter som behandlades med darunavir boosterat med ritonavir än hos kontrollgruppen och låg hos patienter som behandlades med darunavir tillsammans med kobicistat, då risken för utveckling av resistens var mindre.</p>	<p>Vid beslut om att påbörja behandling med darunavir ska läkaren noggrant beakta dina tidigare hivbehandlingar. Ett blodprov ska undersökas för att ta reda på om läkemedlet sannolikt har effekt ("resistenstest").</p>
<p><u>Överdoseringsfel</u></p>	<p>Det finns olika former och styrkor av darunavir tillgängliga (75, 150, 400, 600 och 800 mg tabletter) och därför finns det en risk för förskrivnings-, expeditions- och administrationsfel som kan leda</p>	<p>Produktinformationen innehåller tydliga doseringsanvisningar. De olika formerna och tablettstyrkorna av darunavir, dvs. 75, 150, 600 och 800 mg tabletter, är tydligt angivna på förpackningen med en</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	<p>till överdosering.</p> <p>Det finns en risk för att patienter som tar 2 x 400 mg dagligen felaktigt byter till att ta 2 x 800 mg dagligen i stället för 1 x 800 mg dagligen, vilket leder till överdosering.</p>	färgdifferentierad bubbla och våg. Dosen är präglad på varje tablett i färg enligt styrka.
<u>Läkemedelsinteraktioner</u>	<p>Interaktioner mellan darunavir boostat med ritonavir eller kobicistat och andra läkemedel kan förekomma. Samtidig administrering av darunavir boostat med ritonavir eller kobicistat tillsammans med läkemedel som bryts ner av samma mekanismer (enzymer) kan resultera i ökade nivåer av dessa läkemedel i blodet. Detta kan öka eller förlänga läkemedlets terapeutiska effekt och biverkningar som kan vara allvarliga och eventuellt livshotande.</p> <p>Vissa produkter kan öka nedbrytningen av darunavir, som leder till nedsatt effekt.</p>	Produktinformationen innehåller tydliga rekommendationer om läkemedel som inte ska tas tillsammans med darunavir eller de åtgärder som hälsovårdspersonalen ska vidta, såsom dosjustering baserad på läkemedelsövervakning.

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
<u>Hjärtinfarkt</u> <u>(kranskärlshändelser)</u>	Högt blodsocker och förhöjda lipidnivåer, såsom kolesterol, som är klassificerade som kända risker är riskfaktorer för utveckling av hjärtinfarkt. I kliniska studier på vuxna var hjärtinfarktrelaterade händelser mindre vanliga och ökade inte med tiden.
<u>Förändringar i EKG som tyder på en risk för</u> <u>hjärtrytmrubbningar</u> <u>(störningar i hjärtas</u> <u>retledningssystem)</u>	Även om tillgängliga data från kliniska studier inte tydde på en risk för störningar i retledningssystemet och/eller eventuellt livshotande hjärtrytmrubbningar är denna risk under utvärdering på grund av eventuell klinisk relevans.
<u>Epileptisk händelse</u> <u>(krampfall)</u>	I djurstudier har krampfall observerats hos unga djur, motsvarande < 2 åriga barn. Därför är darunavir inte godkänt för användning hos barn < 3 år.

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
<u>Tillväxtstörningar hos barn</u>	Inga biverkningar relaterade till tillväxtstörningar rapporterades i kliniska studier på barn. Barn med hiv-1-infektion är dock kortare jämfört med barn som inte har hiv-1-infektion.
<u>Användning av läkemedel hos patienter för vilka darunavir i kombination med kobicistat inte är godkänt (off-label användning av darunavir och kobicistat i pediatrik population och patienter med hiv-1 RNA > 100 000 kopior/ml som fått antiretroviral behandling)</u>	Användning av darunavir och kobicistat hos patienter med hivinfektion för vilka läkemedlet inte är godkänt kan förekomma, inklusive användning hos barn. Användning av darunavir och kobicistat hos dessa patienter leder inte nödvändigtvis till biverkningar.
<u>Njurtoxicitet på grund av läkemedelsbehandling (njurtoxicitet orsakad av darunavir och kobicistat)</u>	Mätning av kreatinin i blodet är ett välkänt test för att bedöma njurfunktionen. Det har påvisats att kobicistat minskar elimineringen av kreatinin från blodet (kreatininclearance) utan någon ytterligare effekt på njurfunktionen. Darunavir i kombination med kobicistat ska därför inte ges till patienter med en låg kreatininclearance om dosen av ett annat läkemedel (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofovir, disoproxilfumarat eller adefovirdipivoxil) är justerade enligt kreatininclearance. För tillfället finns det inte tillräcklig information för att fastställa om samtidig administrering av darunavir i kombination med kobicistat och tenofoviridisoproxilfumarat är förknippad med en ökad risk för njurtoxicitet. Effekterna på njurarna ska övervakas när darunavir i kombination med kobicistat och tenofoviridisoproxilfumarat ges tillsammans.

Återstående information

Risk	Vad är känt
<u>Darunavir i kombination med ritonavir och kobicistat</u>	
<u>Äldre personer (65 år och äldre)</u>	Eftersom det finns begränsad information om användningen av darunavir boostrat med ritonavir och kobicistat hos patienter som är 65 år eller äldre, ska försiktighet iakttas när darunavir ges till äldre patienter med avseende på ökad förekomst av nedsatt leverfunktion och samtidigt sjukdomar eller annan behandling.
<u>Gravida och ammande kvinnor</u>	Erfarenhet av darunavir boostrat med ritonavir och kobicistat hos gravida kvinnor är för tillfället begränsad till fallrapporter. En klinisk studie som utvärderar farmakokinetiken (hur kroppen hanterar

Risk	Vad är känt
	<p>läkemedlet) av darunavir boostrat med ritonavir pågår i denna population. Denna kliniska studie kommer också att omfatta darunavir boostrat med kobicistat.</p> <p>Hiv kan överföras från bröstmjölken till barnet under amning. Det är inte känt om darunavir eller kobicistat utsöndras i bröstmjolk. Det rekommenderas att mödrar med hiv inte ammar sina barn medan de behandlas med darunavir.</p>
<u>Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (leversvikt)</u>	<p>Darunavir, ritonavir och kobicistat har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion och ska därför inte användas hos dessa patienter. Ingen ändring av dosen av darunavir krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion.</p>
<u>Patienter med nedsatt njurfunktion (njursvikt)</u>	<p>Ingen dosjustering av darunavir krävs för patienter med njursvikt, inklusive patienter med svår njursvikt.</p> <p>Darunavir i kombination med kobicistat har inte studerats hos patienter som fått dialys och därför kan ingen rekommendation ges för dessa patienter.</p> <p>Behandling med darunavir i kombination med kobicistat ska inte påbörjas hos patienter med lindrig njursvikt och som behandlas med vissa hivläkemedel som kräver dosjustering på grund av njursvikt. En studie som ger ytterligare information om säkerheten för darunavir i kombination med kobicistat hos vuxna med hiv-1-infektion med lindrig eller måttlig njursvikt pågår.</p>
<u>Darunavir i kombination med ritonavir</u>	
<u>Långtidssäkerhet hos barn mellan 3 och 17 år</u>	<p>En 48 veckors klinisk studie har genomförts med darunavir boostrat med ritonavir hos 21 patienter med hiv-1-infektion som är i åldern 3–6 år och väger 10–20 kg och som tidigare fått hivbehandling. Två kliniska studier har genomförts för att utvärdera säkerheten av darunavir under 48 veckor hos barn i åldern 3–17 år: en klinisk studie på 12 ungdomar som fått antiretroviral behandling och som är 12–17 år och väger 40 kg eller mer och som inte tidigare hade fått hivbehandling, och en klinisk studie på pediatrika patienter med hiv-1-infektion som är 6–17 år och inte tidigare har fått hivbehandling. Ytterligare data om långtidssäkerheten hos dessa patienter samlas in under en fortsatt studie TMC 114-TIDP29-C232.</p> <p>EPPICC-studien övervakar användningen av darunavir hos barn och ungdomar med hivinfektion i klinisk praxis inom studien och övervakar patientsäkerheten på kort och lång sikt.</p>
<u>Darunavir i kombination med kobicistat</u>	
<u>Långtidssäkerhet för darunavir och kobicistat hos vuxna</u>	<p>För tillfället pågår kliniska studier som ger information om användning av darunavir och kobicistat under en längre tid än 24 veckor.</p>
<u>Barn under 18 år</u>	<p>Säkerheten och effekten av darunavir och kobicistat hos barn under 18 år har inte fastställts, så användning av darunavir och kobicistat</p>

Risk	Vad är känt
	hos barn under 18 år rekommenderas inte.
<u>Patienter med hiv och samtidig hepatit B eller hepatit C</u>	<p>Begränsad information om användning av darunavir och kobicistat hos patienter med samtidig hepatit B eller hepatit C finns tillgänglig.</p> <p>Patienter med tidigare leverstörning eller nedsatt leverfunktion, inklusive kronisk aktiv hepatit B eller hepatit C, har en ökad risk för störningar i leverfunktionen. Om antiviral behandling för hepatit B eller hepatit C ges tillsammans med darunavir och kobicistat, läs den relevanta produktinformationen för dessa läkemedel.</p> <p>Lämpliga laboratorieprov ska tas innan behandling med darunavir i kombination med kobicistat påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen.</p>

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

Ej relevant.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.