

## Offentlig sammanfattning av riskhanteringsplanen för Rezolsta (darunavir/kobicistat)

Detta är en sammanfattning av riskhanteringsplanen (RMP) för Rezolsta som beskriver de åtgärder som bör vidtas för att säkerställa att Rezolsta används på säkraste möjliga sätt.

Denna sammanfattning av riskhanteringsplanen bör läsas tillsammans med EPAR-sammanfattningen och produktinformationen för Rezolsta som finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

### Information om sjukdomsförekomst

Rezolsta är ett virushämmande läkemedel som används för behandling av vuxna med humant immunbristvirus (hiv), vilket orsakar förvärvat immunbristsyndrom (AIDS). hiv är ett virus som attackerar immunsystemet (kroppens naturliga försvar) och gör det svagare genom att förstöra vissa vita blodceller (kallade CD4 T-celler) som är viktiga för kroppens försvar mot olika bakterier, virus och andra mikrober. Utan behandling kommer hiv-viruset att föröka sig och det blir allt svårare för kroppen att bekämpa infektioner och sjukdomar.

År 2011 levde 34 miljoner människor i världen med hiv, varav 900 000 i väst- och centraleuropa och 1,4 miljoner i östeuropa och centralasien. År 2011 blev 2,5 miljoner människor smittade med hiv, vilket är en femtedel (20 %) färre än 2001.

hiv kan inte botas men genom tidig upptäckt och effektiv behandling med läkemedel som hindrar viruset att föröka sig kan man minska mängden hiv-virus i blodet och hålla det på en låg nivå och därmed ge patienterna en möjlighet att vara friska och leva längre. Hos patienter som får långvarig behandling kan uppkomst av resistens mot hiv-läkemedel vara ett problem. Det betyder att hiv-viruset inte längre kan kontrolleras tillräckligt med speciella läkemedelskombinationer och en ändring av behandlingen kan vara nödvändig; behandlingen kan också ändras på grund av biverkningar.

### Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Rezolsta är en tablett som innehåller två aktiva substanser, darunavir och kobicistat, vilka redan var för sig är godkända för behandling av hiv-infektion. Darunavir är en proteashämmare. Det hämmar ett enzym som kallas proteas, vilket är inblandat i hiv-virusets förökning. När enzymet hämmas kan viruset inte föröka sig normalt vilket leder till en långsammare förökning. Kobicistat fungerar som en "förstärkare" och förbättrar effekten hos darunavir genom att förlänga dess verkan i kroppen.

Rezolsta är ämnat för patienter som inte tidigare har blivit behandlade för hiv eller för patienter som tidigare behandlats och vars sjukdom inte tros vara resistent mot darunavir och som är tillräckligt friska med hiv-halter under ett visst tröskelvärde.

Både darunavir och kobicistat har tidigare visats vara effektiva och är godkända för användning för behandling av hiv-infektion. Därför genomfördes studier främst för att visa att Rezolsta ger liknande effekter och leder till samma halter av darunavir och kobicistat i blodet som när de två aktiva substanserna ges separat och som när darunavir ges tillsammans med ett annat förstärkande läkemedel, ritonavir (en vedertagen kombination).

Dessutom genomfördes en stor studie för att utvärdera säkerhet och effekt av darunavir och kobicistat, givet tillsammans med andra hiv-läkemedel, på 313 vuxna hiv-patienter som inte tidigare hade behandlats, eller som tidigare hade behandlats och vars infektion inte förväntades vara resistent mot

darunavir. Effekten mättes som en minskning i virusbelastningen (mängden hiv-1-virus i blodet) till mindre än 50 kopior/ml. Totalt sett uppnådde 258 patienter (82 %) detta värde efter 24 veckors behandling och 253 patienter (81 %) vid 48 veckor.

## Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Det finns begränsad information om långvarig användning av Rezolsta och användning för vissa undergrupper av patienter; äldre (65 år och äldre), barn, gravida och ammande kvinnor och patienter med försämrad funktion i lever eller njurar.

## Sammanfattning av säkerhetsfrågor

### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Svåra hudreaktioner	Utslag är en mycket vanlig biverkning som förekommer hos fler än 1 av 10 patienter; 16 % av patienterna fick utslag i en studie när de fick darunavir och kobicistat. Även om svåra reaktioner är möjliga var utslagen vanligen milda till måttliga i kliniska studier där darunavir gavs tillsammans med kobicistat eller ritonavir. Utslagen förekom ofta under de 4 första behandlingsveckorna, varefter de började försvinna trots att behandlingen fortsattes.	Patienterna ska uppmanas att kontakta läkare om de får utslag, och hälso- och sjukvårdspersonal ska ge patienten råd om lämplig behandling och huruvida det är nödvändigt att avbryta behandlingen med Rezolsta.
Leverbiverkningar (Levertoxicitet)	Biverkningar som berör levern (t.ex. onormala levervärden) förekommer hos upp till 1 av 10 patienter. Inflammation i levern (hepatit) är mindre vanligt (förekommer hos färre än 1 av 100 patienter).  I kliniska studier förekom de här biverkningarna oftare hos patienter som också hade infekterats med hepatit B- eller hepatit C-virus än hos patienter med endast hiv-1-infektion.	Rezolsta ska inte ges till patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Rezolsta ska användas med försiktighet hos patienter med mild eller måttligt nedsatt leverfunktion: patienterna ska övervakas och det ska övervägas om behandlingen ska avbrytas eller avslutas om tecken på nya eller förvärrade leverproblem uppstår.
Högt blodsocker (Hyperglykemi)	Diabetes eller högt blodsocker har rapporterats hos upp till 1 av 10 patienter som i studier fick darunavir tillsammans med kobicistat eller ritonavir, men svåra problem var sällsynta.	Produktinformationen innehåller varningar riktade till läkare och patienter gällande risken för högt blodsocker. Läkare kan överväga blodprov när det anses lämpligt.
Ökat fett i blodet (Lipidstörningar)	Ökningar i blodets halter av olika typer av fett (lipider), inklusive kolesterol och triglycerider, är en vanlig biverkning som förekommer hos upp till 1 av 10 patienter.	Produktinformationen innehåller varningar riktade till läkare och patienter gällande risken för ökade halter av fett i blodet. Läkare kan överväga blodprov när det anses lämpligt.
Inflammation i	Inflammation i bukspottkörteln kan förekomma hos upp till 1 av 100	Produktinformationen innehåller varningar riktade till läkare och

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
bukspottkörteln (Pankreatit)	patienter.	patienter gällande risken för uppkomst av akut pankreatit.
Omfördelning av fett	<p>Behandling med kombinationer av hiv-läkemedel har förknippats med en omfördelning av kroppsfett, inklusive en minskning av fett i ansikte och kropp, en ökning av fett i buken och runt de inre organen, förstoring av bröst och ansamling av fett i nacke och övre rygg ("buffalo hump"). De långsiktiga konsekvenserna av de här förändringarna är i nuläget inte kända.</p> <p>Ökad ålder och längre hiv-behandling påverkar också omfördelningen av kroppsfett.</p>	Läkare ska regelbundet undersöka sina patienter för fysiska tecken på omfördelning av fett.
Inflammation under immunsystemets återhämtning  (Immunreaktiverings-syndrom – IRIS)	<p>IRIS är ett tillstånd som ses hos hiv-patienter vars immunsystem håller på att återhämta sig på grund av behandling med hiv-läkemedel. Under återhämtningen kan en reaktion på en redan existerande infektion förekomma och orsaka svår inflammation vid infektionsstället eller så kan immunsystemet bli överaktivt, vilket leder till att det attackerar frisk kroppsvävnad (autoimmunitet). Sådana effekter kan förekomma hos upp till 1 av 100 patienter som behandlas med Rezolsta.</p>	Patienterna ska omedelbart berätta för läkare om de upptäcker symtom på en infektion (t.ex. förstörade lymfknutor och feber) eller andra symtom, som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer och fötter och flyttar sig mot bålen, hjärtklappningar, skakningar eller hyperaktivitet. Alla symtom på inflammation ska utvärderas av hälso- och sjukvårdspersonal och lämplig behandling ska inledas vid behov.
Utveckling av resistens hos viruset	<p>Hos vissa patienter som behandlas med hiv-läkemedel som darunavir kan viruset bli resistent mot läkemedlet och fortsätta att föröka sig. När viruset blir resistent mot ett läkemedel kan vissa andra hiv-läkemedel, speciellt de som hör till samma klass, också bli ineffektiva vilket begränsar antalet behandlingsalternativ som finns tillgängliga för patienten.</p> <p>Studier på patienter som fått darunavir med kobicistat påvisade liten risk för resistens när läkemedlet togs som det ska.</p>	<p>Innan läkare rekommenderar behandling med Rezolsta ska han/hon ta patientens tidigare hiv-behandlingar i beaktande och genom blodprov ta reda på om läkemedlet kan förväntas fungera ("resistenstest").</p> <p>Resistens kan uppstå om patienten inte följer den förskrivna behandlingen; patienterna ska därför ta Rezolsta regelbundet tillsammans med mat enligt läkares anvisningar och ska inte avbryta behandlingen utan att först tala med läkaren.</p>
Användning av andra läkemedel tillsammans med Rezolsta  (Läkemedelsinteraktioner)	Om Rezolsta tas tillsammans med andra läkemedel som bryts ned i kroppen på samma sätt, kan de här läkemedlens nedbrytning påverkas och deras halter i blodet öka. Det kan öka risken för eventuellt allvarliga biverkningar. Dessutom kan vissa	Produktinformationen för Rezolsta innehåller tydliga rekommendationer gällande läkemedel som inte ska tas under behandlingen eller åtgärder som hälso- och sjukvårdspersonal ska vidta, så som justering av dosen

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	andra läkemedel öka nedbrytningen av Rezolsta, vilket leder till minskad effekt.	baserat på läkemedlets halter i kroppen.

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Hjärtattack (Kranskärleshändelser)	De identifierade riskerna högt blodsocker och ökade blodfetter såsom kolesterol utgör också riskfaktorer för förhårdning och förtjockning av artärernas väggar (åderförkalkning). Om det här sker i artärerna som för blod till hjärtmuskeln kan det orsaka angina (bröstmärta) och/eller hjärtattack. De här anses därför vara eventuella risker med Rezolsta.
Förändringar i hjärtats elektriska aktivitet (Onormal ledning i hjärtat)	Förändringar i hjärtats elektriska aktivitet kan leda till eventuellt allvarliga effekter på hjärtfrekvensen och hjärtrytmen. Dyliga förändringar har inte rapporterats i studier där patienter fått darunavir med kobicistat. Eftersom de rapporterats hos patienter som fått darunavir med ett annat förstärkningsläkemedel, ritonavir, anses de dock utgöra eventuella risker med Rezolsta.
Kramper (Konvulsioner)	I djurstudier med darunavir har kramper observerats hos unga djur, motsvarande yngre än 2 år hos människan. Rezolsta har inte godkänts för användning för barn.
Effekter på njurarna (Njurtoxicitet)	Kobicistat har visats minska utsöndringen av kreatinin från blodet (kreatininclearance), något som vanligen tyder på försämrad njurfunktion, men utan några ytterligare effekter på njurarnas funktion. Rezolsta ska därför inte användas av patienter som måste få dosen av ett annat läkemedel (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxilfumarat eller adefovirdipivoxil) justerad enligt kreatininclearance.  För tillfället finns det inte tillräckligt med information för att fastställa om användning av Rezolsta tillsammans med tenofoviridisoproxilfumarat ökar risken för njurtoxicitet, men det här är en eventuell risk. Effekterna på njurarna ska därför övervakas när Rezolsta ges tillsammans med tenofoviridisoproxilfumarat.
Användning för patienter för vilka Rezolsta inte är godkänt (Icke-godkänd användning)	Det finns en risk för icke-godkänd användning av Rezolsta, inklusive användning hos barn och ungdomar under 18 år och hos vuxna som redan fått behandling med hiv-läkemedel men som har höga virusnivåer i blodet (mer än 100 000 kopior/ml hiv-1 RNA) när behandlingen inleds.  Säkerhet och effekt av Rezolsta har inte påvisats hos sådana patienter.

### Återstående information

Risk	Vad är känt
Användning hos äldre (65 år eller äldre)	Det finns begränsade uppgifter från studier med darunavir och kobicistat på patienter över 65 år. Man vet därför inte huruvida patienter över 65 år svarar annorlunda på behandlingen än yngre patienter.
Användning hos gravida och	Darunavir och kobicistat har inte studerats på gravida kvinnor.

Risk	Vad är känt
ammande kvinnor	Gravida kvinnor ska inte ta Rezolsta såvida man inte tillsammans med läkare kommit överens om att den eventuella nyttan överväger riskerna.  Man vet inte om darunavir eller kobicistat passerar över till modersmjölken hos människan, men det rekommenderas i varje fall inte att mödrar med hiv ammar sina barn.
Användning hos barn under 18 år	Säkerhet och effekt av darunavir och kobicistat hos patienter under 18 år har inte fastställts. Därför rekommenderas inte att Rezolsta används för den här åldersgruppen.
Långvarig säkerhetsinformation	De långvariga säkerhetseffekterna av Rezolsta kommer att kontrolleras i pågående studier och under allmän användning när läkemedlet blir tillgängligt för förskrivning.
Användning hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Leversvikt)	Darunavir och kobicistat har inte studerats på patienter med svårt nedsatt leverfunktion och ska därför inte användas hos dessa patienter. Inga förändringar i doseringen av Rezolsta är nödvändiga för patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion.
Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion (Njursvikt)	Rezolsta har inte studerats på patienter som får dialys och därför kan inga rekommendationer ges för dessa patienter.  Inga dosjusteringar av Rezolsta är nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med svårt nedsatt njurfunktion. En pågående studie kommer att ge ytterligare information om säkerheten av Rezolsta hos hiv-infekterade vuxna med mild till måttlig njursvikt.  Rezolsta ska inte sättas in hos patienter som har mild njursvikt och som behandlas med vissa sorters hiv-läkemedel som kräver dosjustering på grund av njursvikten.
Användning hos patienter som också har en hepatit B- eller C-infektion	Det finns endast begränsade uppgifter om användning av Rezolsta hos patienter som också har hepatit B- och/eller hepatit C-infektion.  Patienter som redan har leverproblem, inklusive kronisk aktiv hepatit B eller hepatit C, har en ökad risk för förändringar i leverfunktionen, inklusive svåra och eventuellt dödliga effekter. Patienternas leverfunktion ska testas före och under behandlingen, speciellt under de första månaderna av behandlingen och hos patienter med inflammation i levern (hepatit), skrumplever (cirros) eller ökade värden av leverenzymen i blodet. Om man ger virushämmande behandling för hepatit B eller hepatit C tillsammans med Rezolsta ska även produktinformationen för dessa läkemedlen tas i beaktande.

## Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av riskerna. Patientvänlig information finns tillgänglig i bipacksedeln. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln ingår i läkemedlets produktinformation. Produktinformationen för Rezolsta finns på Fimeas webbplats [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

## Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

### Förteckning över studier i utvecklingsplan

Studie (studienummer)	Mål	Identifierade frågeställningar gällande säkerhet/effekt	Status	Planerat datum för interim- och slutrapport
GS-US-216-0130 (Gilead)	Att utvärdera säkerheten och toleransen av darunavir och kobicistat plus 2 fullt aktiva hämmare av "nukleosid omvänt transkriptas" under 48 veckors behandling och därefter. Efter 48 veckors behandling ges patienterna alternativet att delta i en öppen förlängning av studien och få kobicistat.	Viktig eventuell risk: Njurtoxicitet Information som saknas: Långvarig säkerhet av darunavir och kobicistat hos vuxna	Pågående	Tredje kvartalet 2015 (slutrapport)
GS-US-216-0128 (Gilead)	Att utvärdera farmakokinetik, säkerhet och effekt av atazanavir tillsammans med kobicistat och darunavir tillsammans med kobicistat hos barn och ungdomar.	Information som saknas: Barn under 18 år	Planerad	Februari 2018 (rapport vecka 48) Februari 2022 (slutrapport)
GS-US-236-0118 (Gilead)	Att utvärdera effekt (inklusive långvarig effekt), säkerhet och tolerans av preparat som innehåller kobicistat på njurparametrar under 48 veckors behandling och därefter.	Viktig eventuell risk: Njurtoxicitet Information som saknas: Patienter med njursvikt	Pågående	Tredje kvartalet 2015 (slutrapport)
GS-US-236-0140 (Gilead)	Att utvärdera effekten av tenofoviridisoproxilfumarat på njurfunktionen med och utan kobicistat.	Viktig känd risk: Läkemedelsinteraktion Viktig eventuell risk: Njurtoxicitet	Planerad	Maj 2015 (slutrapport)
TMC114HIV3015	Att bestämma farmakokinetiken hos darunavir/ritonavir hos hiv-1-infekterade gravida kvinnor. Den här studien kommer att ändras till att även innefatta en uppskattning av farmakokinetiken hos darunavir/kobicistat under graviditet.	Information som saknas: Gravida och ammande kvinnor	Pågående	Andra kvartalet 2017
Studie av effekten	Att utvärdera den	Viktig känd risk:	Planerad	Andra kvartalet

av starka hämmare av ett enzym (CYP3A4) på halterna av kobicistat	eventuella effekten av starka hämmare av ett enzym (CYP3A4) på halterna av kobicistat.	Läkemedelsinteraktion		2014 (slutrapport)
Studie av effekten av enskilda komponenter av Stribild på njurceller	Att utvärdera effekten av enskilda komponenter av Stribild (elvitegravir / kobicistat / emtricitabin / tenofoviridisoproxil) på njurceller.	Viktig känd risk: Läkemedelsinteraktion	Pågående	Tredje kvartalet 2013 (slutrapport)

***Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning***

Ingen av ovannämnda studier är villkor för godkännandet för försäljning.

**Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant.

Den här sammanfattningen uppdaterades senast 10-2014.