

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

REZOLSTA 800 mg/150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat) und 150 mg Cobicistat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rosafarbene, ovale, 23 mm x 11,5 mm große Tablette mit Prägung „800“ auf der einen Seite und „TG“ auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

REZOLSTA ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von REZOLSTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

#### Dosierung

##### *Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naive) Patienten*

Die empfohlene Dosierung beträgt eine Filmtablette REZOLSTA einmal täglich eingenommen mit dem Essen.

##### *ART-vorbehandelte Patienten*

Eine Filmtablette REZOLSTA einmal täglich zusammen mit dem Essen kann von antiretroviral vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs)\* und mit < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und einer CD4+-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.1).

\* DRV-RAMs: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V und L89V.

Bei allen anderen ART-vorbehandelten Patienten oder wenn eine HIV-1-Genotypisierung nicht möglich ist, ist die Therapie mit REZOLSTA nicht geeignet und ein anderes antiretrovirales Therapieregime sollte angewendet werden. Für Dosierungsempfehlungen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der anderen antiretroviralen Arzneimittel.

##### *Hinweis bei ausgelassenen Dosen*

Falls die Einnahme von REZOLSTA vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von REZOLSTA zusammen mit dem Essen so bald wie möglich einzunehmen. Wenn dies später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird,

darf die vergessene Dosis nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wieder aufnehmen.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte REZOLSTA bei Patienten über 65 Jahre mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Leberfunktionsstörungen*

Zur Anwendung von REZOLSTA bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Darunavir und Cobicistat werden hepatisch metabolisiert. Separate Studien mit Darunavir/Ritonavir bzw. Cobicistat legen nahe, dass bei Patienten mit milder (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung keine Dosisanpassung benötigt wird, jedoch sollte REZOLSTA bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Zur Anwendung von Darunavir oder Cobicistat bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Schwere Leberfunktionsstörungen könnten zu einer erhöhten Exposition von Darunavir und/oder Cobicistat führen und deren Sicherheitsprofil verschlechtern. Deswegen darf REZOLSTA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Eine Behandlung mit REZOLSTA sollte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, sofern für ein gleichzeitig angewendetes Arzneimittel (z.B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat) oder Adefovirdipivoxil) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Basierend auf der sehr geringen renalen Elimination von Cobicistat und Darunavir, sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen von REZOLSTA bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen notwendig. Darunavir, Cobicistat oder eine Kombination aus beiden wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht, daher kann für diese Patienten keine Empfehlung ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für weitergehende Informationen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cobicistat.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZOLSTA bei pädiatrischen Patienten von 3 bis 17 Jahren sind nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Es liegen keine Daten vor. Aufgrund der Sicherheitsbedenken darf REZOLSTA nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

#### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Die Behandlung mit REZOLSTA während der Schwangerschaft führt zu einer geringen von Darunavir-Exposition (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Deshalb sollte während der Schwangerschaft keine Behandlung mit REZOLSTA begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit REZOLSTA schwanger werden, soll ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen, siehe Abschnitte 4.4 und 4.6. Darunavir/Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tablette muss als Ganzes geschluckt werden, damit die gesamte Dosis sowohl von Darunavir als auch Cobicistat eingenommen wird.

Die Patienten sollten angewiesen werden, REZOLSTA innerhalb von 30 Minuten nach Beendigung einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit (siehe Abschnitt 4.5):

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin
- Lopinavir/Ritonavir
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.5):

- Alfuzosin
- Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin
- Astemizol, Terfenadin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.5)
- Rifampicin
- Ergotderivate (z.B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Cisaprid
- Dapoxetin
- Domperidon
- Naloxegol
- Lurasidon, Pimozid, Quetiapin, Sertindol (siehe Abschnitt 4.5)
- Elbasvir/Grazoprevir
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral verabreichtem Midazolam, siehe Abschnitt 4.5)
- Sildenafil - wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil
- Simvastatin, Lovastatin und Lomitapid (siehe Abschnitt 4.5)
- Dabigatran, Ticagrelor

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien berücksichtigt werden.

Eine regelmäßige Überprüfung des virologischen Ansprechens wird empfohlen. Bei Fehlen oder Verlust des virologischen Ansprechens sollte ein Resistenztest durchgeführt werden.

Darunavir bindet überwiegend an saures  $\alpha_1$ -Glycoprotein. Diese Proteinbindung ist konzentrationsabhängig, was auf eine Bindungssättigung hinweist. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass Arzneimittel, die ebenfalls stark an saures  $\alpha_1$ -Glycoprotein binden, aus ihrer Proteinbindung verdrängt werden (siehe Abschnitt 4.5).

### ART-vorbehandelte Patienten

Bei ART-vorbehandelten Patienten sollte REZOLSTA nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere DRV-RAMs,  $\geq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4+-Zellzahl von  $< 100 \times 10^6$  Zellen/l vorhanden sind (siehe Abschnitt 4.2).

In dieser Population wurden Kombinationen mit einem anderen optimierten Basisregime (OBR) als  $\geq 2$  NRTIs nicht untersucht. Es stehen nur eingeschränkt Daten für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B zur Verfügung (siehe Abschnitt 5.1).

### Schwangerschaft

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg im zweiten und dritten Trimenon hat nachweislich zu geringer Darunavir-Exposition geführt, mit einer Verringerung der  $C_{\min}$ -Spiegel von etwa 90% (siehe Abschnitt 5.2). Die Cobicistat-Spiegel sinken und sorgen möglicherweise nicht mehr für ausreichendes Boosting. Die wesentliche Verringerung der Darunavir-Exposition kann zu virologischem Versagen und zu einem erhöhten Risiko der Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Deshalb sollte während der Schwangerschaft keine Behandlung mit REZOLSTA begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit REZOLSTA schwanger werden, sollte ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6). Darunavir in Verbindung mit einer niedrigen Dosis Ritonavir kann als Alternative erwogen werden.

### Ältere Patienten

Da zur Anwendung von REZOLSTA bei Patienten ab 65 Jahre nur wenige Informationen verfügbar sind, sollte diese mit Vorsicht erfolgen, zumal bei diesen Patienten die Häufigkeit von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder anderen Therapien erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### Schwere Hautreaktionen

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von Darunavir/Ritonavir (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4% der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde selten ( $< 0,1\%$ ) beschrieben; toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach Markteinführung berichtet. REZOLSTA soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

Hautausschlag trat bei ART-vorbehandelten Patienten, deren Therapieregime Darunavir/Ritonavir plus Raltegravir enthielten, häufiger auf als bei Patienten, die Darunavir/Ritonavir ohne Raltegravir oder Raltegravir ohne Darunavir/Ritonavir erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

### Sulfonamid-Allergie

Darunavir enthält einen Sulfonamid-Anteil. REZOLSTA sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

### Hepatotoxizität

Es wurde über arzneimittelinduzierte Hepatitis (z.B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter Therapie mit Darunavir/Ritonavir berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms (N = 3.063) wurde Hepatitis bei 0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit

Darunavir/Ritonavir erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronisch aktiver Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer hepatischer Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Ausgang. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, beachten Sie bitte die relevanten Produktinformationen für diese Arzneimittel.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit REZOLSTA durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT soll bei Patienten mit zugrunde liegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der REZOLSTA-Behandlung.

Wenn es bei Patienten, die REZOLSTA einnehmen, Hinweise auf neue oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörungen gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepatomegalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

### Patienten mit Begleiterkrankungen

#### *Leberfunktionsstörung*

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von REZOLSTA, Darunavir oder Cobicistat bei Patienten mit einer zugrunde liegenden schweren Lebererkrankung liegen keine Daten vor, und deshalb ist REZOLSTA bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs der Plasmakonzentration von ungebundenem Darunavir, sollte REZOLSTA bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Es konnte gezeigt werden, dass Cobicistat die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man REZOLSTA bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Für weitergehende Informationen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cobicistat.

Eine Behandlung mit REZOLSTA soll bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min nicht eingeleitet werden, wenn für einen oder mehrere gleichzeitig angewendete(n) Wirkstoff(e) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance erforderlich ist (z.B. Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil (als Fumarat, Phosphat oder Succinat) oder Adefovirdipivoxil) (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sind keine speziellen Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erforderlich. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung von Darunavir und Cobicistat ist eine signifikante Entfernung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse unwahrscheinlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Cobicistat im Vergleich zu Therapieregimen, die Tenofoviridisoproxil ohne Cobicistat enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

#### *Hämophilie-Patienten*

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit HIV-PIs behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatome der Haut und Einblutungen in den Gelenken (Hämarthros), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII verabreicht. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit HIV-PIs fortgesetzt oder wieder aufgenommen, falls diese abgebrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird

vermutet, der Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten sollten daher auf eine mögliche Zunahme von Blutungen hingewiesen werden.

#### Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

#### Osteonekrose

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

#### Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von Darunavir und niedrig dosiertem Ritonavir eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Über lebensbedrohliche und tödliche Arzneimittelinteraktionen wurde bei Patienten berichtet, die mit Colchicin und starken Inhibitoren von CYP3A und P-Glycoprotein (P-gp) behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.5).

REZOLSTA soll nicht in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, die ebenfalls eine pharmakokinetische Verstärkung benötigen, da keine Dosierungsempfehlungen für solche Kombinationen vorliegen. REZOLSTA soll nicht zusammen mit Arzneimitteln angewendet werden, die Ritonavir enthalten oder mit Therapieregimen, die Ritonavir oder Cobicistat enthalten.

Im Gegensatz zu Ritonavir ist Cobicistat kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wenn von Ritonavir auf Cobicistat als pharmakokinetischen Verstärker umgestellt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit REZOLSTA Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde.

## Kinder und Jugendliche

REZOLSTA wird für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten (3 bis 17 Jahre) nicht empfohlen. REZOLSTA soll nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Da REZOLSTA Darunavir und Cobicistat enthält, werden die Wechselwirkungen, die mit REZOLSTA auftreten können, von den Wechselwirkungen bestimmt, die bei Darunavir (in Kombination mit Cobicistat oder mit niedrig dosiertem Ritonavir) oder bei Cobicistat identifiziert wurden. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Darunavir/Cobicistat, Darunavir/Ritonavir und mit Cobicistat wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### Arzneimittel, die durch die Anwendung von Darunavir/Cobicistat beeinflusst werden

Darunavir ist ein CYP3A-Inhibitor, ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und ein P-Glycoprotein- (P-gp-) Inhibitor. Cobicistat ist ein mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Cobicistat hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Eine gleichzeitige Anwendung von Cobicistat mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt. Es ist nicht zu erwarten, dass Cobicistat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 oder P-gp (MDR1) induziert. Die gleichzeitige Gabe von Darunavir/Cobicistat und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können.

REZOLSTA darf daher nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen eine erhöhte systemische Exposition mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergeht (enge therapeutische Breite) (siehe Abschnitt 4.3).

#### Arzneimittel, die die Darunavir/Cobicistat-Exposition beeinflussen

Darunavir und Cobicistat werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von Darunavir und Cobicistat erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führt (z.B. Efavirenz, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Johanniskraut) (siehe Abschnitt 4.3 und die nachfolgende Wechselwirkungstabelle).

Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von Darunavir und Cobicistat vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von Darunavir und Cobicistat führen (z.B. Azol-Antimykotika wie Clotrimazol). Diese Interaktionen sind in der nachfolgenden Wechselwirkungstabelle beschrieben.

REZOLSTA soll nicht zusammen mit Arzneimitteln oder Therapieregimen angewendet werden, die Ritonavir oder Cobicistat enthalten. REZOLSTA soll nicht zusammen mit den einzelnen Komponenten von REZOLSTA (Darunavir oder Cobicistat) angewendet werden. REZOLSTA soll nicht zusammen mit einem antiretroviralen Arzneimittel angewendet werden, das eine pharmakokinetische Verstärkung benötigt, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen vorliegen.



## Wechselwirkungstabelle

Erwartete Wechselwirkungen zwischen REZOLSTA und antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in nachfolgender Tabelle gelistet und basieren auf bekannten Wechselwirkungen mit Darunavir/Ritonavir, Darunavir/Cobicistat und mit Cobicistat.

Das Wechselwirkungsprofil von Darunavir hängt davon ab, ob Ritonavir oder Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird; daraus können sich unterschiedliche Empfehlungen für die Anwendung von Darunavir mit einer Komedikation ergeben. In der nachfolgenden Tabelle ist angegeben, wenn die Empfehlungen für REZOLSTA von denen für Darunavir geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir abweichen. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von PREZISTA.

Die nachfolgende Liste von Beispielen für Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht vollständig, weshalb die Produktinformation jedes Arzneimittels, das gleichzeitig mit REZOLSTA angewendet wird, konsultiert werden sollte, um Informationen über den Stoffwechselweg, Wechselwirkungen, potentielle Risiken und spezifische Maßnahmen bei gleichzeitiger Anwendung zu erhalten.

<b>WECHSELWIRKUNGEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN BEI ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELN</b>		
<b>Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten</b>	<b>Wechselwirkung</b>	<b>Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung</b>
<b>HIV-ANTIRETROVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b><i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i></b>		
Dolutegravir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist nicht zu erwarten, dass Dolutegravir die Pharmakokinetik von REZOLSTA beeinflusst.	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Dolutegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
Raltegravir	Einige klinische Studien deuten darauf hin, dass Raltegravir eine mäßige Verringerung der Darunavir-Plasmakonzentrationen hervorrufen kann.	Derzeit scheint der Effekt von Raltegravir auf die Darunavir-Plasmakonzentrationen klinisch nicht relevant zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Raltegravir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b><i>HIV-Nukleo(s)tidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NRTIs)</i></b>		
Didanosin 400 mg einmal täglich	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanistische Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Didanosin ist ohne Dosisanpassungen möglich. Wenn Didanosin zusammen mit REZOLSTA angewendet wird, sollte Didanosin auf leeren Magen 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach der Einnahme von REZOLSTA (das mit dem Essen eingenommen wird) eingenommen werden.
Tenofoviridisoproxil*  *Studie wurde mit Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Tenofovir erhöht. (P-Glycoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Tenofoviridisoproxil ist ohne Dosisanpassungen möglich. Wird REZOLSTA mit Tenofoviridisoproxil kombiniert, so ist ggf. eine Überwachung der Nierenfunktion angezeigt, insbesondere bei Patienten mit zugrunde liegenden systemischen Erkrankungen oder Nierenerkrankungen sowie bei Einnahme nephrotoxischer Substanzen.

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	In Kombination mit REZOLSTA beträgt die empfohlene Dosis von Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 200/10 mg einmal täglich.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Basierend auf den unterschiedlichen Eliminationswegen der anderen NRTIs (z.B. Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin), welche primär über die Nieren ausgeschieden werden, sowie von Abacavir, dessen Metabolisierung nicht durch CYP vermittelt wird, sind keine Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit REZOLSTA zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit diesen NRTIs ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>HIV-Nicht-Nukleo(s)tidale Reverse-Transkriptaseinhibitoren (NNRTIs)</b>		
Efavirenz	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Efavirenz die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Efavirenz wird nicht empfohlen.  Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.
Etravirin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Etravirin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Etravirin wird nicht empfohlen.  Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.
Nevirapin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Nevirapin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert (CYP3A-Induktion). Es wird erwartet, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Nevirapin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Nevirapin wird nicht empfohlen.  Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.
Rilpivirin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Rilpivirin ist ohne Dosisanpassungen möglich, da der erwartete Anstieg der Rilpivirin-Konzentrationen nicht als klinische relevant angesehen wird.
<b>CCR5-ANTAGONISTEN</b>		
Maraviroc 150 mg zweimal täglich	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Maraviroc erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit REZOLSTA beträgt die Dosierung von Maraviroc 150 mg zweimal täglich. Für weitere Details siehe Fachinformation von Maraviroc.
<b>α1-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONIST</b>		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Alfuzosin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<b>ANÄSTHETIKUM</b>		
Alfentanil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Alfentanil erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit REZOLSTA kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminium- /Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanistische Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Antacida ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>Koronarmittel/ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A und/oder CYP2D6 -Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit REZOLSTA ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.  Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin oder Ranolazin mit REZOLSTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Digoxin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Digoxin erhöht. (P-Glycoproteininhibition)	Bei Patienten unter REZOLSTA sollte die geringstmögliche Dosis von Digoxin verordnet werden. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöht (CYP3A-Inhibition). Die Konzentrationen von Clarithromycin könnten durch die gleichzeitige Anwendung mit REZOLSTA erhöht sein. (CYP3A-Inhibition)	Bei Kombination von Clarithromycin mit REZOLSTA ist Vorsicht geboten.  Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
<b>ANTIKOAGULANTIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit diesen Antikoagulantien die Konzentrationen der Antikoagulantien erhöhen, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann. (CYP3A- und/oder P-Glycoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und diesen Antikoagulantien wird nicht empfohlen.

Dabigatran Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Dabigatran oder Ticagrelor die Konzentrationen des Thrombozytenaggregationshemmers erhöhen. (CYP3A- und/oder P-Glycoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Dabigatran oder Ticagrelor ist kontraindiziert.  Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z.B. Prasugrel) (siehe Abschnitt 4.3).
Warfarin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Warfarin verändern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit REZOLSTA wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Antikonvulsiva die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindern. (CYP3A-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und diesen Antikonvulsiva ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Clonazepam	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Konzentrationen von Clonazepam erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA und Clonazepam wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Pflanzliches Arzneimittel Johanniskraut	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit REZOLSTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Paroxetin Sertralin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) Frühere Daten mit Ritonavir-geboostertem Darunavir haben dagegen eine Verminderung der Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva gezeigt (unbekannter Mechanismus); das Letztere könnte Ritonavir-spezifisch sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit REZOLSTA wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Überwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die REZOLSTA anwenden, empfohlen.
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Domperidon mit REZOLSTA ist kontraindiziert.

<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöht und diese Antimykotika die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöhen können. (CYP3A-Inhibition und/oder P-gp-Inhibition)	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.  Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.
Voriconazol	Bei gleichzeitiger Anwendung mit REZOLSTA können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein.	Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit REZOLSTA angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
<b>GICHTTHERAPEUTIKA</b>		
Colchicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Colchicin erhöht. (CYP3A- und/oder P-Glycoproteininhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit REZOLSTA notwendig ist. Die Kombination von Colchicin und REZOLSTA bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
Artemether/Lumefantrin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Lumefantrin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Artemether/Lumefantrin ist ohne Dosisanpassungen möglich; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.
<b>MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN</b>		
Rifampicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Die Kombination von Rifampicin und REZOLSTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<p>Rifabutin Rifapentin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Mittel gegen Mykobakterien die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindern. (CYP3A-Induktion)</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Rifabutin und Rifapentin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. Die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Behandlung der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden.</p> <p>Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu Ritonavir-geboostertem Darunavir. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.</p>
<b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit REZOLSTA könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von REZOLSTA mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Everolimus oder Irinotecan und REZOLSTA wird nicht empfohlen.</p>
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
<p>Perphenazin Risperidon Thioridazin</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Neuroleptika erhöht. (CYP3A-, CYP2D6- und/oder P-gp-Inhibition)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit Perphenazin, Risperidon oder Thioridazin wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion des Neuroleptikums in Betracht gezogen werden.</p>

Lurasidon Pimozid Sertindol Quetiapin		Die Kombination von Lurasidon, Pimozid, Sertindol oder Quetiapin und REZOLSTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>β-BLOCKER</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Calciumkanalblocker erhöht. (CYP3A- und/oder CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit diesen Arzneimitteln wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.
<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Corticosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	Wechselwirkungen mit Bestandteilen von REZOLSTA wurden nicht untersucht.  Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit REZOLSTA verabreicht werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von REZOLSTA und Corticosteroiden, die durch CYP3A (z.B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal verabreichte Corticoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adreneraler Suppression erhöhen.  Die gleichzeitige Verabreichung mit CYP3A-metabolisierten Corticosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Corticosteroidwirkungen überwacht werden.  Alternative Corticosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z.B. Beclometason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
Dexamethason (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass (systemisches) Dexamethason die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei Kombination mit REZOLSTA mit Vorsicht angewendet werden.

<b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat vermindert (CYP3A-Induktion). Es ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Bosentan wird nicht empfohlen.
<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>NS3-4A-Inhibitoren</b>		
Elbasvir/Grazoprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Exposition von Grazoprevir erhöhen. (OATP1B- und CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Elbasvir/Grazoprevir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Glecaprevir/Pibrentasvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Exposition von Glecaprevir/Pibrentasvir erhöht. (P-gp-, BCRP- und/oder OATP1B1/3-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird nicht empfohlen.
Simeprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Simeprevir-Plasmakonzentrationen erhöht. Simeprevir könnte die Plasmakonzentrationen von Darunavir und/oder Cobicistat erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit Simeprevir wird nicht empfohlen.
<b>HMG-COA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg einmal täglich): Atorvastatin AUC ↑ 290 % Atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319 % Atorvastatin C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatin (10 mg einmal täglich): Rosuvastatin AUC ↑ 93 % Rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277 % Rosuvastatin C <sub>min</sub> ND  Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Lovastatin und Simvastatin erhöht. (CYP3A- und/oder Transport-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors und REZOLSTA kann die Plasmakonzentrationen des Lipidsenkers erhöhen, was zu Nebenwirkungen wie Myopathie führen kann.  Wenn der Wunsch zu einer Anwendung von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren und REZOLSTA besteht, wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
Lovastatin Simvastatin		Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Lovastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>ANDERE LIPIDMODIFIZIERENDE WIRKSTOFFE</b>		
Lomitapid	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Exposition von Lomitapid bei gleichzeitiger Anwendung erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)



<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanistischen Wechselwirkungen erwartet.	REZOLSTA kann mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Immunsuppressiva erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung muss der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums überwacht werden.  Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und REZOLSTA wird nicht empfohlen.
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
Salmeterol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Salmeterol erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und REZOLSTA wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.
<b>NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>		
Buprenorphin/Naloxon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und/oder Norbuprenorphin erhöhen.	Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Überwachung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Methadon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen.  Bei Ritonavir-geboostertem Darunavir wurde eine leichte Verminderung der Plasmakonzentrationen von Methadon beobachtet. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von Darunavir.	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn die gleichzeitige Anwendung mit REZOLSTA begonnen wird. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.

<b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon (3 mg einmal täglich)	Drospirenon AUC ↑ 58 % Drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 % Drospirenon C <sub>min</sub> ND	Alternative oder zusätzliche Methoden zur Empfängnisverhütung werden empfohlen, wenn REZOLSTA gleichzeitig mit Kontrazeptiva auf Estrogenbasis angewendet wird. Patientinnen, die Estrogenpräparate als Hormonersatztherapie anwenden, sind klinisch auf Anzeichen eines Estrogenmangels zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit einem Drospirenon-haltigen Produkt wird aufgrund des möglichen Risikos einer Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Ethinylestradiol (0,02 mg täglich)	Ethinylestradiol AUC ↓ 30 % Ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % Ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND	
Norethisteron	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte REZOLSTA die Plasmakonzentrationen von Norethisteron verändern. (CYP3A-Inhibition, UGT/SULT-Induktion)	
<b>OPIOIDANTAGONIST</b>		
Naloxegol	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Naloxegol mit REZOLSTA ist kontraindiziert.
<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP-5- (PDE-5-) INHIBITOREN</b>		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PDE-5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und REZOLSTA sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und REZOLSTA indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.
Avanafil		Die Kombination von REZOLSTA und Avanafil ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

<p>Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser PDE-5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung mit REZOLSTA wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p> <p>Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und REZOLSTA wird nicht empfohlen.</p>
<p><b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b></p>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanistischen Wechselwirkungen erwartet.</p>	<p>REZOLSTA kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden.</p>
<p><b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b></p>		
<p>Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem</p>	<p>Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass REZOLSTA die Plasmakonzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von REZOLSTA mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von REZOLSTA mit parenteralem Midazolam sollte mit Vorsicht erfolgen.</p> <p>Wenn REZOLSTA zusammen mit parenteral verabreichtem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam verabreicht wird.</p>

Midazolam (oral) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von oral eingenommenem Midazolam oder Triazolam und REZOLSTA ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>BEHANDLUNG DER VORZEITIGEN EJAKULATION</b>		
Dapoxetin	Nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Dapoxetin mit REZOLSTA ist kontraindiziert.
<b>UROLOGIKA</b>		
Fesoterodin Solifenacin	Nicht untersucht.	Mit Vorsicht anwenden. Es ist auf Nebenwirkungen von Fesoterodin oder Solifenacin zu achten; eine Dosisreduktion von Fesoterodin oder Solifenacin kann notwendig sein.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Zur Anwendung von Darunavir oder Cobicistat bei Schwangeren existieren keine geeigneten, hinreichend kontrollierten Studien. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt schädlichen Effekte hinsichtlich Schwangerschaft, embryonaler/fötaler Entwicklung, Geburt oder postnataler Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Die Behandlung mit Darunavir/Cobicistat 800/150 mg während der Schwangerschaft führt zu einer geringen Darunavir- Exposition (siehe Abschnitt 5.2), was mit einem erhöhten Risiko des Therapieversagens und einem erhöhten Risiko der HIV-Übertragung auf das Kind verbunden sein kann. Daher soll während der Schwangerschaft keine Behandlung mit REZOLSTA begonnen werden. Bei Frauen, die während der Behandlung mit REZOLSTA schwanger werden, sollte ein Wechsel zu einem alternativen Behandlungsregime erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Darunavir oder Cobicistat in die Muttermilch übergehen. Studien an Ratten haben gezeigt, dass Darunavir in die Milch übergeht und bei hohen Dosierungen (1.000 mg/kg/Tag) zu toxischen Reaktionen führt. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Cobicistat in die Milch übergeht. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit von Nebenwirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, während einer Behandlung mit REZOLSTA unter keinen Umständen zu stillen.

##### Fertilität

Humandaten zum Effekt von Darunavir oder Cobicistat auf die Fertilität liegen nicht vor. Bei Tieren gab es keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentellen Studien werden mit REZOLSTA keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten und die Fertilität erwartet.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

REZOLSTA kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei einigen Patienten wurde jedoch im Rahmen von Behandlungsschemata, die Darunavir zusammen mit Cobicistat enthielten, über Benommenheit berichtet; dies sollte in Bezug auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das gesamte Sicherheitsprofil von REZOLSTA basiert auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien mit Darunavir, das entweder mit Cobicistat oder Ritonavir geboostert wurde, Studien mit Cobicistat und auf Daten nach Markteinführung von Darunavir/Ritonavir.

Da REZOLSTA Darunavir und Cobicistat enthält, können Nebenwirkungen, die mit den jeweiligen Einzelsubstanzen assoziiert sind, erwartet werden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Phase 3 Studie GS-US-216-130 waren Diarrhö (28%), Übelkeit (23%) und Hautausschlag (16%). Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Diabetes mellitus, (Arzneimittel-) Überempfindlichkeit, Immunrekonstitutionssyndrom, Hautausschlag und Erbrechen. Alle diese schwerwiegenden Nebenwirkungen traten bei einem (0,3%) Patienten auf, außer Hautausschlag, der bei 2 (0,6%) Patienten auftrat.

Die am häufigsten während des klinischen Entwicklungsprogramms von Darunavir/Ritonavir und als Spontanberichte berichteten Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit, Hautausschlag, Kopfschmerzen und Erbrechen. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen sind akutes Nierenversagen, Myokardinfarkt, Immunrekonstitutionssyndrom, Thrombozytopenie, Osteonekrose, Diarrhö, Hepatitis und Pyrexie.

In der 96-Wochen-Analyse war das Sicherheitsprofil von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naiven Studienteilnehmern ähnlich dem von Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten Studienteilnehmern mit Ausnahme der Übelkeit, die häufiger bei ART-naiven Studienteilnehmern beobachtet wurde. Dies trat in Form von leichter Übelkeit auf.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorien aufgelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

### Nebenwirkungen von Darunavir/Cobicistat bei Erwachsenen

<b>MedDRA-Systemorganklasse Häufigkeitskategorie</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
häufig	(Arzneimittel-) Überempfindlichkeit
gelegentlich	Immunrekonstitutionssyndrom
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
häufig	Anorexie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
häufig	abnorme Träume
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
sehr häufig	Kopfschmerzen
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
sehr häufig	Diarrhö, Übelkeit

häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Pankreasenzyme erhöht
gelegentlich	akute Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
häufig	Leberenzyme erhöht
gelegentlich	Hepatitis*, zytolytische Hepatitis*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
sehr häufig	Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapulärer, papulärer, erythematöser, pruritischer und generalisierter Ausschlag und allergische Dermatitis)
häufig	Angioödem, Pruritus, Urtikaria
selten	DRESS*, Stevens-Johnson-Syndrom*
nicht bekannt	Toxisch epidermale Nekrolyse*, akute generalisierte exanthematische Pustulose*
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
häufig	Myalgie
gelegentlich	Osteonekrose*
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
gelegentlich	Gynäkomastie*
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
häufig	Ermüdung (Fatigue)
gelegentlich	Asthenie
<i>Untersuchungen</i>	
häufig	Serumkreatinin erhöht

\* Diese Nebenwirkungen wurden nicht bei klinischen Studien mit Darunavir/Cobicistat berichtet, aber bei der Behandlung mit Darunavir/Ritonavir beobachtet, so dass sie auch mit Darunavir/Cobicistat erwartet werden können.

## Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

### *Hautausschlag*

In klinischen Studien mit Darunavir/Ritonavir und Darunavir/Cobicistat war der Hautausschlag meist leicht bis mittelgradig ausgeprägt, trat oft innerhalb der ersten vier Wochen der Behandlung auf und klang bei gleichbleibender Dosierung ab (siehe Abschnitt 4.4). In einer einarmigen Studie, die Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit 150 mg Cobicistat einmal täglich und anderen antiretroviralen Arzneimitteln untersucht hat, haben 2,2% der Patienten die Behandlung wegen Hautausschlag abgebrochen.

### *Metabolische Parameter*

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Muskuloskeletale Störungen*

Bei der Anwendung von HIV-Proteaseinhibitoren, insbesondere in Kombination mit NRTIs, wurden erhöhte CPK-Werte, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse berichtet.

Über Fälle von Osteonekrose, insbesondere bei Patienten mit den allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeit-Exposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) wurde berichtet. Die Häufigkeit ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

### *Immunrekonstitutionssyndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z.B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Blutungen bei Hämophilie-Patienten*

Es gab Berichte über erhöhte Spontanblutungen bei Hämophilie-Patienten, die antiretrovirale Proteaseinhibitoren erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

### *Verminderte geschätzte Kreatinin-Clearance*

Cobicistat senkt durch Hemmung der renalen tubulären Sekretion von Kreatinin die geschätzte Kreatinin-Clearance. Der Anstieg des Serumkreatinins infolge der hemmenden Wirkung von Cobicistat beträgt im Allgemeinen nicht mehr als 0,4 mg/dl.

Die Auswirkung von Cobicistat auf das Serumkreatinin wurde in einer Phase-I-Studie bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion ( $eGFR \geq 80$  ml/min,  $n = 12$ ) und solchen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR 50-79$  ml/min,  $n = 18$ ) untersucht. Eine Veränderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate gegenüber Baseline, die nach der Cockcroft-Gault-Methode ermittelt wurde ( $eGFR_{CG}$ ), wurde innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Cobicistat 150 mg bei Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion ( $-9,9 \pm 13,1$  ml/min) und solchen mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ( $-11,9 \pm 7,0$  ml/min) beobachtet. Die Verminderungen der  $eGFR_{CG}$  waren nach Absetzen von Cobicistat reversibel und beeinflussten nicht die tatsächliche glomeruläre Filtrationsrate, die durch die Clearance der Testsubstanz Iohexol ermittelt wurde.

In der einarmigen Phase-III-Studie (GS-US-216-130) trat in Woche 2 ein Rückgang der  $eGFR_{CG}$  auf, der bis Woche 48 stabil blieb. Die mittlere Veränderung der  $eGFR_{CG}$  gegenüber Baseline betrug in Woche 2  $-9,6$  ml/min und in Woche 48  $-9,6$  ml/min.

Für weitergehende Informationen, siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Cobicistat.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REZOLSTA bei pädiatrischen Patienten von 3 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

### Sonstige spezielle Patientengruppen

#### *Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion*

Es liegen nur eingeschränkt Daten zur Anwendung von REZOLSTA bei Patienten mit gleichzeitiger Infektion mit dem Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus vor. Unter den 1.968 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die Darunavir zusammen mit Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich erhielten, hatten 236 Patienten eine Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Bei koinfizierten Patienten war die Wahrscheinlichkeit, zu Beginn und während der Behandlung erhöhte Werte der Leber-Transaminasen zu haben bzw. zu bekommen, größer als bei Patienten ohne chronische virale Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Zu einer akuten Überdosierung von REZOLSTA oder Darunavir in Kombination mit Cobicistat beim Menschen liegen nur begrenzte Erfahrungswerte vor. Einzeldosen von bis zu 3.200 mg Darunavir als orale Lösung allein und bis zu 1.600 mg Darunavir in Tablettenform kombiniert mit Ritonavir wurden gesunden Studienteilnehmern verabreicht, ohne dass unerwünschte Symptome auftraten.

Für eine Überdosierung mit REZOLSTA gibt es kein spezifisches Antidot. Die Behandlung einer Überdosierung mit REZOLSTA besteht in allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, wie z.B. Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Aufgrund der hohen Proteinbindung von Darunavir und Cobicistat erscheint eine signifikante Entfernung der Wirkstoffe durch Dialyse als unwahrscheinlich.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR14.

#### Wirkmechanismus

Darunavir inhibiert die Dimerisation und die katalytische Aktivität der HIV-1-Protease ( $K_D$ -Wert von  $4,5 \times 10^{-12}$  M). Es hemmt selektiv die Spaltung HIV-kodierter Gag-Pol-Polyproteine in virusinfizierten Zellen und verhindert dadurch die Bildung reifer infektiöser Viruspartikel.

Cobicistat ist ein mechanismusbasierter Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie der Cytochrome P450. Die Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus durch Cobicistat steigert die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie Darunavir, die eine begrenzte Bioverfügbarkeit und kurze Halbwertszeit durch die CYP3A-abhängige Metabolisierung aufweisen.

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

Darunavir zeigt eine Wirkung gegen Laborstämme und klinische Isolate von HIV-1 sowie Laborstämme von HIV-2 bei akut infizierten T-Zell-Linien, menschlichen mononukleären Zellen aus dem peripheren Blut und menschlichen Monozyten/Makrophagen mit medianen  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von 1,2 bis 8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml). Darunavir zeigt *in vitro* eine antivirale Wirkung gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppen M (A, B, C, D, E, F, G) und O mit  $EC_{50}$ -Werten im Bereich von  $< 0,1$  bis 4,3 nM.

Diese  $EC_{50}$ -Werte liegen weit unter dem Konzentrationsbereich von 87  $\mu$ M bis  $> 100$   $\mu$ M für eine 50-prozentige Zelltoxizität.

Cobicistat besitzt keine nachweisbare antivirale Wirkung gegen HIV-1 und antagonisiert nicht die antivirale Wirkung von Darunavir.

#### Resistenz

Die *In-vitro*-Selektion von Darunavir-resistenten Viren vom Wildtyp-HIV-1 dauerte sehr lange ( $> 3$  Jahre). Die selektierten Viren waren bei Darunavir-Konzentrationen oberhalb von 400 nM nicht wachstumsfähig. Viren, die unter diesen Bedingungen selektiert wurden und eine verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir aufwiesen (Bereich: 23- bis 50-fach), hatten 2 bis 4 Aminosäure-Substitutionen im Protease-Gen. Die verminderte Empfindlichkeit gegen Darunavir der aufgetretenen Viren im Selektionsexperiment kann nicht durch das Auftreten dieser Proteasemutationen erklärt werden.



Das Resistenzprofil von REZOLSTA wird durch Darunavir bestimmt. Cobicistat selektiert, da es keine antivirale Aktivität hat, keine HIV-Resistenzmutationen. Das Resistenzprofil von REZOLSTA wird durch zwei Phase-III-Studien mit Darunavir/Ritonavir bei ART-naiven (ARTEMIS) und ART-vorbehandelten (ODIN) Patienten und einer Analyse der 48-Wochen-Daten der Studie GS-US-216-130 bei ART-naiven und ART-vorbehandelten Patienten unterstützt.

Niedrige Resistenzraten des HIV-1-Virus werden bei ART-naiven Patienten beobachtet, die zum ersten Mal mit REZOLSTA oder Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen ART behandelt werden und bei ART-vorbehandelten Patienten ohne Darunavir-RAMs, die mit REZOLSTA oder Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich in Kombination mit anderen ART behandelt werden. Die folgende Tabelle zeigt die Entstehung von HIV-1-Protease-Mutationen und den Verlust der Empfindlichkeit gegenüber HIV-PIs bei virologischem Versagen am Endpunkt der Studien GS-US-216-130, ARTEMIS und ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	ART-naiv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 295	ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich N = 18	ART-naiv Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	ART-vorbehandelt Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 294	ART-vorbehandelt Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich N = 296
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und Genotyp-Daten, die am Endpunkt Mutationen <sup>c</sup> entwickeln, n/N					
Primäre (große) PI-Mutationen	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI-RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Anzahl der Studienteilnehmer mit virologischem Versagen und Phänotyp-Daten, die den Verlust der Empfindlichkeit gegenüber PIs am Endpunkt im Vergleich zu Baseline zeigen <sup>d</sup> , n/N					
HIV PI					
Darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
Amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
Atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
Indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
Lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
Saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
Tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> virologisches Versagen ausgesucht für Resistenztests war definiert als: niemals unterdrückt: Reduktion der HIV-1-RNA gegenüber Baseline  $< 1 \log_{10}$  und  $\geq 50$  Kopien/ml in Woche 8, bestätigt beim nächsten Besuch; Rebound: HIV-1-RNA  $< 50$  Kopien/ml gefolgt von einer bestätigten HIV-1-RNA bis  $\geq 400$  Kopien/ml oder einer bestätigten Steigerung um  $> 1 \log_{10}$  der HIV-1-RNA gegenüber dem Nadir; Abbruch der Therapie mit einer HIV-1-RNA  $\geq 400$  Kopien/ml beim „last visit“

<sup>b</sup> virologisches Versagen basierend auf TLOVR (nicht-virologisches Versagen zensierter Algorithmus [HIV-1-RNA  $> 50$  Kopien/ml])

<sup>c</sup> IAS-USA-Liste

<sup>d</sup> In GS-US-216-130 war der Baseline-Phänotyp nicht verfügbar

### Kreuzresistenz

Bei den Fällen von virologischem Versagen in der GS-US-216-130-Studie wurden keine Kreuzresistenzen mit anderen HIV-PIs beobachtet. Siehe vorherige Tabelle für Informationen zu ARTEMIS und ODIN.

### Klinische Ergebnisse

Die antiretrovirale Wirkung von REZOLSTA beruht auf der Darunavir-Komponente. Die Wirkung von Cobicistat als pharmakokinetischem Verstärker für Darunavir wurde in pharmakokinetischen Studien gezeigt. In diesen pharmakokinetischen Studien entsprach die Exposition von 800 mg Darunavir, das mit 150 mg Cobicistat geboostert wurde der von Darunavir, das mit 100 mg Ritonavir

geboostert wurde. Darunavir als Bestandteil von REZOLSTA ist bioäquivalent zu Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit 150 mg Cobicistat einmal täglich, wenn beide als Einzelarzneimittel verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Der Nachweis der Wirksamkeit von REZOLSTA einmal täglich basiert auf der Analyse der 48-Wochen-Daten der Studie GS-US-216-130 bei ART-naiven und ART-vorbehandelten Patienten sowie den beiden Phase-III-Studien ARTEMIS und ODIN, die mit Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich bei ART-naiven bzw. ART-vorbehandelten Patienten durchgeführt wurde.

#### Beschreibung der klinischen Studien von REZOLSTA bei Erwachsenen

##### *Wirksamkeit von Darunavir 800 mg einmal täglich zusammen mit Cobicistat 150 mg einmal täglich bei ART-naiven und ART-vorbehandelten Patienten*

GS-US-216-130 ist eine einarmige, offene, Phase-III-Studie, die die Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Darunavir mit Cobicistat bei 313 HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten (295 ART-naiv und 18 ART-vorbehandelt) untersucht. Diese Patienten erhielten Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit Cobicistat 150 mg einmal täglich und einem vom Prüfarzt festgelegten optimierten Basisregime (OBR) bestehend aus 2 aktiven NRTIs.

HIV-1-infizierte Patienten, die in die Studie aufgenommen werden konnten, hatten in der Genotypisierung beim Screening keine Darunavir-RAMs und eine Plasma-HIV-1-RNA  $\geq 1.000$  Kopien/ml. Die folgende Tabelle zeigt die Wirksamkeitsdaten der Woche-48-Analyse der GS-US-216-130-Studie:

<b>GS-US-216-130</b>			
<b>Behandlungserfolg in Woche 48</b>	<b>ART-naiv Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 295</b>	<b>ART-vorbehandelt Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 18</b>	<b>Alle Studienteilnehmer Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich + OBR N = 313</b>
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Mittlere Veränderung der HIV-1-RNA gegenüber Baseline (log <sub>10</sub> Kopien/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+-Zellzahl Mittlere Veränderung gegenüber Baseline <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

<sup>b</sup> „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

#### Beschreibung der klinischen Studien von Darunavir/Ritonavir bei Erwachsenen

##### *Wirksamkeit von Darunavir 800 mg einmal täglich zusammen mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei ART-naiven Patienten*

Der Nachweis der Wirksamkeit von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich basiert auf den Analysen der 192-Wochen-Daten der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie ARTEMIS bei antiretroviral nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten, in der Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag (als zweimal tägliches Regime oder als einmal tägliches Regime gegeben) verglichen wurde. In beiden Armen wurde zusätzlich als Basisregime eine feste Kombination aus Tenofovir Disoproxilfumarat 300 mg einmal täglich und Emtricitabin 200 mg einmal täglich angewendet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Daten zur Wirksamkeit der 48-Wochen- und 96-Wochen-Analyse der ARTEMIS-Studie:

ARTEMIS						
	Woche 48 <sup>a</sup>			Woche 96 <sup>b</sup>		
<i>Behandlungserfolg</i>	Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag N = 346	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)	Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich N = 343	Lopinavir/Ritonavir 800/200 mg pro Tag N = 346	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml <sup>c</sup> Alle Patienten	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Mit Baseline HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Mit Baseline HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Mit Baseline CD4+- Zellzahl < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Mit Baseline CD4+- Zellzahl ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Mittlere CD4+-Zellzahl- Veränderung gegenüber Baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Daten basierend auf Analysen in Woche 48

<sup>b</sup> Daten basierend auf Analysen in Woche 96

<sup>c</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

<sup>d</sup> Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

<sup>e</sup> Non-completer wird als „Versager“ gewertet: für Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch wird eine Veränderung = 0 angesetzt

In der 48-Wochen-Analyse wurde die Nicht-Unterlegenheit der Darunavir/Ritonavir-Behandlung bezüglich des virologischen Ansprechens, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma, für beide Populationen, „Intent-To-Treat“- (ITT) und „On Protocol“- (OP), nachgewiesen (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%). Diese Ergebnisse wurden durch die Analyse der Daten aus der 96-Wochen-Behandlung der ARTEMIS-Studie bestätigt. Diese Ergebnisse wurden in der ARTEMIS-Studie über 192 Wochen der Behandlung aufrechterhalten.

*Wirksamkeit von Darunavir 800 mg einmal täglich zusammen mit Ritonavir 100 mg einmal täglich bei ART-vorbehandelten Patienten*

**ODIN** ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, die Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich mit Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich bei ART-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten vergleicht, bei denen in der Genotypisierung zum Zeitpunkt des Screenings keine Darunavir-RAMs (z.B. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und HIV-1-RNA > 1.000 Kopien/ml nachgewiesen wurden.

Die Wirksamkeitsanalyse basiert auf einer Behandlung über 48 Wochen (siehe Tabelle unten). Beide Arme wendeten ein optimiertes Basisregime (OBR) von ≥ 2 NRTIs an.

ODIN			
Behandlungserfolg	Woche 48		
	Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich + OBR N = 294	Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich + OBR N = 296	Behandlungsunterschied (95% Konfidenzintervall der Differenz)
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Baseline HIV-1-RNA (Kopien/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100.000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Baseline CD4+- Zellzahl (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
HIV-1-Stamm			
Typ B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Andere <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Mittlere CD4+-Zellzahl Veränderung gegenüber Baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Bewertungen nach dem TLOVR-Algorithmus

<sup>b</sup> Basierend auf einer normalen Annäherung der Differenz in % der Therapieantwort

<sup>c</sup> Stamm A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF und CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenz der Mittelwerte

<sup>e</sup> „Last Observation Carried Forward“-Bewertung

In Woche 48 wurde gezeigt, dass das virologische Ansprechen, definiert als der prozentuale Anteil der Patienten mit einem HIV-1-RNA-Wert < 50 Kopien/ml im Plasma von Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich verglichen mit Darunavir/Ritonavir 600/100 mg zweimal täglich sowohl für die ITT- als auch die OP-Populationen nicht unterlegen war (bezogen auf die vordefinierte Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 12%).

REZOLSTA sollte bei Patienten mit einer oder mehreren Darunavir-Resistenz-assoziierten Mutationen (DRV-RAMs) oder ≥ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml oder einer CD4+-Zellzahl von < 100 x 10<sup>6</sup> Zellen/l nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es stehen für Patienten mit anderen HIV-1-Stämmen als B nur eingeschränkt Daten zur Verfügung.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für REZOLSTA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der HIV-1-Infektion gewährt.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Studie zur Bioverfügbarkeit mit gesunden Studienteilnehmern zeigte sich im *Steady-State* und nach einer Mahlzeit eine vergleichbare Exposition von Darunavir bei REZOLSTA und Darunavir/Ritonavir 800/100 mg einmal täglich.

Die Bioäquivalenz zwischen REZOLSTA und Darunavir/Cobicistat 800/150 mg als Einzelsubstanzen zusammen verabreicht wurde mit gesunden Studienteilnehmern nach einer Mahlzeit und im nüchternen Zustand gezeigt.

## Resorption

### *Darunavir*

Die absolute orale Bioverfügbarkeit bei alleiniger Anwendung einer Einzeldosis von 600 mg Darunavir betrug ca. 37%.

Bei gesunden Studienteilnehmern wurde Darunavir nach oraler Anwendung von REZOLSTA schnell resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von Darunavir wird in Gegenwart von Cobicistat im Allgemeinen innerhalb von 3-4,5 Stunden erreicht. Bei gesunden Studienteilnehmern wurden maximale Plasmakonzentration von Cobicistat nach oraler Anwendung von REZOLSTA innerhalb von 2-5 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Bei Einnahme mit dem Essen liegt die Exposition von Darunavir 1,7-fach höher im Vergleich zur Einnahme ohne Essen. Deshalb sollten REZOLSTA-Tabletten mit dem Essen eingenommen werden. Die Art des Essens hat keinen Einfluss auf die Exposition von REZOLSTA.

## Verteilung

### *Darunavir*

Darunavir wird zu ca. 95% an Plasmaprotein gebunden. Darunavir bindet primär an das  $\alpha_1$ -saure Glycoprotein im Plasma.

Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen von Darunavir bei alleiniger Gabe  $88,1 \pm 59,0$  l (Mittelwert  $\pm$  SD); zusammen mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich stieg der Wert auf  $131 \pm 49,9$  l (Mittelwert  $\pm$  SD) an.

### *Cobicistat*

Cobicistat wird zu 97-98% an humane Plasmaproteine gebunden; das Verhältnis der mittleren Wirkstoffkonzentrationen in Plasma und Blut beträgt ca. 2.

## Biotransformation

### *Darunavir*

*In-vitro*-Versuche mit Mikrosomen der menschlichen Leber (human liver microsomes, HLMS) deuten auf eine primär oxidative Metabolisierung von Darunavir hin. Darunavir wird in hohem Maße über das CYP-System der Leber metabolisiert, und zwar fast ausschließlich durch das Isozym CYP3A4. Eine an gesunden Teilnehmern durchgeführte Studie mit  $^{14}\text{C}$ -Darunavir zeigte, dass die im Plasma vorliegende Radioaktivität nach einer Einzeldosis von 400/100 mg Darunavir mit Ritonavir auf die aktive Ausgangssubstanz zurückzuführen war. Beim Menschen wurden mindestens 3 oxidative Metaboliten von Darunavir identifiziert; diese zeigten alle eine Aktivität, die um mindestens das 10-Fache geringer war als die Aktivität von Darunavir gegen Wildtyp-HIV.

### *Cobicistat*

Cobicistat wird durch (vorwiegend) CYP3A- und (in geringerem Umfang) CYP2D6-vermittelte Oxidation metabolisiert und nicht glucuronidiert. Nach oraler Anwendung von  $^{14}\text{C}$ -Cobicistat entfielen 99% der zirkulierenden Radioaktivität im Plasma auf unverändertes Cobicistat. Metabolite werden in geringer Konzentration im Urin und Stuhl gefunden; sie sind nicht an der CYP3A-hemmenden Wirkung von Cobicistat beteiligt.

## Elimination

### *Darunavir*

Nach einer Dosis von 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -Darunavir mit Ritonavir waren im Stuhl ca. 79,5% und im Urin ca. 13,9% der angewendeten  $^{14}\text{C}$ -Darunavir-Dosis nachweisbar. Unverändertes Darunavir machte ca. 41,2% bzw. 7,7% der angewendeten Dosis im Stuhl bzw. im Urin aus. Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Darunavir betrug in Kombination mit Ritonavir ca. 15 Stunden. Die intravenöse Clearance betrug  $32,8$  l/h für Darunavir allein (150 mg) und  $5,9$  l/h in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir.

### *Cobicistat*

Nach oraler Anwendung von <sup>14</sup>C-Cobicistat waren im Stuhl 86% und im Urin 8,2% der Dosis nachweisbar. Die terminale Plasma-Halbwertszeit von Cobicistat nach Einnahme von REZOLSTA liegt im Median bei ca. 3-4 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von REZOLSTA bei pädiatrischen Patienten wurde nicht untersucht.

#### Ältere Patienten

##### *Darunavir*

Es liegen nur begrenzt Informationen für diese Population vor. Eine populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik bei HIV-infizierten Patienten ergab keine wesentlichen Unterschiede der Pharmakokinetik von Darunavir in dem Altersbereich (18 bis 75 Jahre), der bei HIV-Patienten untersucht wurde (n = 12, Alter ≥ 65 Jahre) (siehe Abschnitt 4.4). Es lagen jedoch nur begrenzte Daten für Patienten über 65 Jahre vor.

##### *Cobicistat*

Die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) nicht vollständig untersucht.

#### Geschlecht

##### *Darunavir*

Die populationspezifische Analyse der Pharmakokinetik ergab bei HIV-infizierten Frauen eine geringfügig höhere Darunavir-Exposition (16,8%) als bei Männern. Dieser Unterschied ist klinisch nicht relevant.

##### *Cobicistat*

Es wurden keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Unterschiede auf Grund des Geschlechts für Cobicistat festgestellt.

#### Nierenfunktionsstörung

REZOLSTA wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht.

##### *Darunavir*

Aus einer Stoffbilanz-Studie mit <sup>14</sup>C-Darunavir mit Ritonavir geht hervor, dass ca. 7,7% der angewendeten Darunavir-Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden.

Zur Anwendung von Darunavir bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen keine Untersuchungen vor; die populationspezifische Analyse ergab jedoch keine signifikante Beeinflussung der Pharmakokinetik von Darunavir bei HIV-infizierten Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min, n = 20) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### *Cobicistat*

Bei nicht mit HIV-1 infizierten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt, was sich mit der geringen renalen Clearance von Cobicistat deckt.

#### Leberfunktionsstörung

REZOLSTA wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

### *Darunavir*

Darunavir wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Mehrfachdosis-Studie mit Darunavir/Ritonavir (600/100 mg) zweimal täglich zeigte, dass die totalen Plasmakonzentrationen von Darunavir bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A, n = 8) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B, n = 8) Leberfunktionsstörung vergleichbar zu denen gesunder Studienteilnehmer waren. Die Konzentrationen ungebundenen Darunavirs waren hingegen ungefähr 55% (Child-Pugh-Klasse A) bzw. 100% (Child-Pugh-Klasse B) höher. Die klinische Bedeutung dieses Anstiegs ist unklar, daher sollte Darunavir/Ritonavir mit Vorsicht angewendet werden. Die Auswirkungen einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Darunavir wurden nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

### *Cobicistat*

Cobicistat wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B), die nicht mit HIV-1 infiziert waren, wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Cobicistat durchgeführt. Dabei wurden zwischen den Studienteilnehmern mit mäßiger Leberfunktionsstörung und gesunden Studienteilnehmern keine klinisch bedeutsamen Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Cobicistat festgestellt. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von REZOLSTA erforderlich. Der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Cobicistat wurde nicht untersucht.

### Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virus-Koinfektion

Es ergaben sich aus den klinischen Studien unzureichende pharmakokinetische Daten, um den Effekt einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion auf die Pharmakokinetik von Darunavir und Cobicistat zu beurteilen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

### *Schwangerschaft und postpartale Phase*

Die Behandlung mit REZOLSTA während der Schwangerschaft führt zu einer niedrigen Darunavir-Verfügbarkeit. Bei Frauen, die REZOLSTA im zweiten Trimenon der Schwangerschaft erhielten, waren die mittleren intra-individuellen Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 49%, 56% bzw. 92% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte des Gesamt-Darunavirs für  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 37%, 50% bzw. 89% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Die ungebundene Fraktion war ebenfalls wesentlich verringert, mit einer etwa 90%-igen Verringerung der  $C_{min}$ -Werte. Der Hauptgrund für diese geringe Verfügbarkeit ist eine merkliche Verringerung der Cobicistat-Verfügbarkeit als Folge der schwangerschaftsbedingten Enzyminduktion (siehe unten).

<b>Ergebnisse zur Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs nach Einnahme von Darunavir/Cobicistat 800/150 mg einmal täglich als Bestandteil eines antiretroviralen Regimes während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft und der postpartalen Phase</b>			
<b>Pharmakokinetik des Gesamt-Darunavirs (Mittelwert ± SD)</b>	<b>2. Trimenon der Schwangerschaft (n=7)</b>	<b>3. Trimenon der Schwangerschaft (n=6)</b>	<b>Postpartale Phase (6-12 Wochen) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Die Exposition gegenüber Cobicistat war während der Schwangerschaft geringer, was potenziell zu einem suboptimalen Boosting von Darunavir führte. Während des zweiten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 50%, 63% bzw. 83% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase. Während des dritten Trimenons der Schwangerschaft waren die Werte von Cobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  bzw.  $C_{min}$  um 27%, 49% bzw. 83% niedriger im Vergleich zur postpartalen Phase.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Darunavir

Tierexperimentelle Studien mit Expositionen bis zur klinischen Exposition wurden mit Darunavir allein an Mäusen, Ratten und Hunden und mit der Kombination Darunavir/Ritonavir an Ratten und Hunden durchgeführt.

Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Darunavir zeigten nur geringe Auswirkungen bei Mäusen, Ratten und Hunden. Die betroffenen Zielorgane bei Nagern waren das blutbildende System, das Blutgerinnungssystem, die Leber und die Schilddrüse. Eine variable, aber begrenzte Abnahme der Erythrozyten-Parameter wurde zusammen mit einem Anstieg der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit beobachtet.

Veränderungen an der Leber (Leberhypertrophie, Vakuolenbildung, erhöhte Leberenzym-Werte) und an der Schilddrüse (Follikelhypertrophie) wurden beobachtet. Bei Ratten führte die Kombination von Darunavir mit Ritonavir im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Darunavir zu einem geringfügigen Anstieg des Effektes auf die Erythrozyten-Parameter, die Leber und die Schilddrüse und zu einer erhöhten Inzidenz von Inselzellularfibrose des Pankreas (nur bei männlichen Ratten). Beim Hund wurden bei Dosierungen, die der klinischen Exposition bei der empfohlenen Dosierung entsprachen, keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet und keine Zielorgane für toxische Wirkungen identifiziert.

Bei einer an Ratten durchgeführten Studie waren die Anzahl der *Corpora lutea* und Implantationen bei maternaler Toxizität vermindert. Ansonsten ergaben sich keine Auswirkungen auf Paarungsverhalten und Fertilität bei Darunavir-Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag und Expositionen unterhalb des humantherapeutischen Bereichs (AUC– 0,5-fach) bei der klinisch empfohlenen Dosierung. Bis zu denselben Dosierungen ergab sich weder für Darunavir allein bei Ratten und Kaninchen noch in Kombination mit Ritonavir bei Mäusen eine Teratogenität. Die Expositionen lagen jeweils unterhalb des humantherapeutischen Bereichs bei der empfohlenen klinischen Dosierung. In einer Untersuchung zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten führte Darunavir sowohl mit als auch ohne Ritonavir zu einer vorübergehenden Abnahme des Zuwachses an Körpergewicht bei den Nachkommen vor der Entwöhnung, und es kam zu einem verspäteten Öffnen der Augen und Ohren. In Kombination mit Ritonavir verursachte Darunavir eine Abnahme der Zahl an Jungtieren, die den Schreckreflex am Tag 15 der Laktation zeigten und zu einer verminderten Überlebensrate der Jungtiere während der Laktation. Dieses sind wahrscheinlich sekundäre Effekte ausgelöst über die Aufnahme des Wirkstoffs über die Milch und/oder durch maternale Toxizität. Nach der Entwöhnung zeigten sich keine funktionellen Störungen durch die Behandlung mit Darunavir allein oder in Kombination mit Ritonavir. Bei juvenilen Ratten, die Darunavir bis zum 23.-26. Lebenstag erhielten, wurde eine erhöhte Mortalität, bei einigen Tieren mit Krampfanfällen, beobachtet. Die Exposition in Plasma, Leber und Gehirn war, nach vergleichbaren Dosen in mg/kg zwischen dem 5. und 11. Lebenstag, erheblich höher als bei adulten Ratten. Nach 23 Lebenstagen war die Exposition vergleichbar mit der in adulten Ratten. Die erhöhte Exposition beruhte wahrscheinlich, zumindest teilweise, auf der Unausgereiftheit der arzneimittelmetabolisierenden Enzyme bei juvenilen Ratten. Es wurde keine behandlungsbedingte Mortalität bei juvenilen Ratten beobachtet, die Darunavir 1.000 mg/kg (Einzeldosis) am 26. Lebenstag oder 500 mg/kg (Mehrfachdosis) vom 23.-50. Lebenstag erhielten, und das Expositions- und Toxizitätsprofil war vergleichbar mit dem adulter Ratten.

Wegen Unsicherheiten bezüglich des Entwicklungsgrades der Blut-Hirn-Schranke und der Leberenzyme beim Menschen soll REZOLSTA nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden.

Das kanzerogene Potential von Darunavir wurde durch Verabreichung an Mäuse und Ratten über eine Magensonde über bis zu 104 Wochen untersucht. Mäusen wurden tägliche Dosen von 150, 450 und 1.000 mg/kg verabreicht und Ratten wurden Dosen von 50, 150 und 500 mg/kg verabreicht. Es wurden bei Männchen und Weibchen beider Spezies dosisabhängige Steigerungen der Inzidenz hepatozellulärer Adenome und Karzinome beobachtet. Bei männlichen Ratten wurden follikuläre



Zelladenome der Schilddrüse beobachtet. Die Verabreichung von Darunavir führte nicht zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Inzidenz von jeglichen anderen benignen oder malignen Neoplasien bei Mäusen oder Ratten. Die beobachteten Leberzell- und Schilddrüsentumoren bei Nagern werden für den Menschen als bedingt relevant betrachtet. Die wiederholte Gabe von Darunavir an Ratten verursachte eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme und eine gesteigerte Elimination von Schilddrüsenhormonen, was Ratten, nicht jedoch den Menschen für Schilddrüsenneoplasien prädisponiert. Bei den höchsten der untersuchten Dosierungen lag die systemische Exposition (basierend auf der AUC) von gleichzeitig mit Ritonavir angewendetem Darunavir zwischen dem 0,4- und 0,7-Fachen (Maus) und dem 0,7- und 1-Fachen (Ratte), verglichen mit denen, die bei den empfohlenen therapeutischen Dosen bei Menschen beobachtet wurden.

Nach 2-jähriger Anwendung von Darunavir bei Expositionen, die im Rahmen oder unter der humanen Exposition lagen, wurden Veränderungen der Nieren bei Mäusen (Nephrose) und Ratten (chronisch progressive Nephropathie) beobachtet.

Darunavir war bei einer Reihe von *in vitro* und *in vivo* Prüfungen, einschließlich der bakteriellen Rückmutation (Ames), der chromosomalen Aberration bei humanen Lymphozyten und bei dem *in vivo* Mikronukleus-Test an Mäusen weder mutagen noch genotoxisch.

### Cobicistat

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Im Rahmen von Studien zur Entwicklungstoxizität bei Ratten und Kaninchen wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Bei maternal toxischen Dosen, traten bei den Föten von Ratten Veränderungen der Ossifikation von Wirbelsäule und Brustbein (Sternebra) auf.

*Ex-vivo*-Studien an Kaninchen und *In-vivo*-Studien an Hunden deuten darauf hin, dass Cobicistat bei mittleren Wirkstoffkonzentrationen, die mindestens um das 10-Fache über der humanen Exposition nach der empfohlenen Dosis von 150 mg täglich liegen, ein geringes Potential zur QT-Verlängerung aufweist sowie das PR-Intervall geringfügig verlängern und die linksventrikuläre Funktion herabsetzen kann.

Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial von Cobicistat bei Ratten zeigte ein tumorförderndes Potential, das spezifisch für die Spezies ist und für den Menschen als nicht relevant erachtet wird. Eine Langzeitstudie zum kanzerogenen Potenzial bei Mäusen zeigte kein kanzerogenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hypromellose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Silifizierte mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert  
Macrogol 3350  
Titandioxid  
Talkum  
Eisen(III)-oxid

Eisen(II,III)-oxid

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

6 Wochen nach dem Öffnen der Flasche.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) zu 30 Tabletten mit kindergesichertem und induktionsversiegeltem Verschluss aus Polypropylen (PP).

Packungsgröße: 1 Flasche.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/967/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2014

Datum der Verlängerung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Italien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg Filmtabletten  
Darunavir/Cobicistat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat) und 150 mg Cobicistat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 6 Wochen verwenden.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/967/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rezolsta

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:



**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg Tabletten  
Darunavir/Cobicistat

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat) und 150 mg Cobicistat.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Belgien

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/14/967/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### REZOLSTA 800 mg/150 mg Filmtabletten Darunavir/Cobicistat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist REZOLSTA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von REZOLSTA beachten?
3. Wie ist REZOLSTA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist REZOLSTA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist REZOLSTA und wofür wird es angewendet?

##### Was ist REZOLSTA?

REZOLSTA enthält die Wirkstoffe Darunavir und Cobicistat.

Darunavir gehört bei den HIV-Arzneimitteln zur Gruppe der so genannten Proteasehemmer, deren Wirkung auf einer Verringerung der Anzahl der HI-Viren in Ihrem Körper auf einen sehr niedrigen Wert beruht. Es wird zusammen mit Cobicistat angewendet, das die Menge von Darunavir in Ihrem Blut erhöht.

Die Behandlung mit REZOLSTA stärkt Ihr Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte Ihres Körpers) und vermindert das Risiko von Erkrankungen, die mit einer HIV-Infektion zusammenhängen, aber REZOLSTA bewirkt keine Heilung einer HIV-Infektion.

##### Wofür wird es angewendet?

REZOLSTA wird zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahre angewendet, die mit HIV infiziert sind (siehe *Wie ist REZOLSTA einzunehmen?*).

REZOLSTA muss in Kombination mit anderen HIV-Arzneimitteln eingenommen werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, welche Arzneimittel-Kombination für Sie am besten geeignet ist.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von REZOLSTA beachten?

##### REZOLSTA darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Darunavir, Cobicistat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie **schwere Leberprobleme** haben. Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie schwer Ihre Lebererkrankung ist. Einige zusätzliche Untersuchungen könnten notwendig sein.

##### Nehmen Sie REZOLSTA nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel ein

Falls Sie eines oder mehrere dieser Arzneimittel einnehmen, erkundigen Sie sich bei Ihrem Arzt nach einer Umstellung auf ein anderes Arzneimittel.

<b>Arzneimittel</b>	<b>Zweck des Arzneimittels</b>
<i>Alfuzosin</i>	zur Behandlung einer vergrößerten Prostata
<i>Amiodaron, Bepridil, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin</i>	zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen z.B. Herzrhythmusstörungen
<i>Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin</i>	zur Vorbeugung von Krampfanfällen
<i>Astemizol oder Terfenadin</i>	zur Behandlung allergischer Symptome
<i>Colchicin</i> (wenn Sie Nieren-/Leberprobleme haben)	zur Behandlung von Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber
<i>Das Kombinationspräparat Lopinavir/Ritonavir</i>	HIV-Medikament
<i>Rifampicin</i>	zur Behandlung einiger Infektionen wie z.B. Tuberkulose
<i>Lurasidon, Pimozid, Quetiapin oder Sertindol</i>	zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen
<i>Mutterkornalkaloide</i> wie z.B. <i>Ergotamin, Dihydroergotamin, Ergometrin</i> und <i>Methylethylergometrin</i>	zur Behandlung von Migränekopfschmerzen
<i>Cisaprid</i>	zur Behandlung einiger Magenerkrankungen
<i>Johanniskraut (Hypericum perforatum)</i>	ein pflanzliches Mittel zur Behandlung von Depressionen
<i>Elbasvir/Grazoprevir</i>	zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion
<i>Lovastatin, Simvastatin und Lomitapid</i>	zur Senkung der Cholesterinwerte
<i>Triazolam</i> oder <i>oral</i> (über den Mund) <i>eingegenommenes Midazolam</i>	eingesetzt, um Ihnen zum Schlafen zu verhelfen und/oder Ängste zu nehmen
<i>Sildenafil</i>	zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird. Es gibt andere Anwendungen von Sildenafil. Beachten Sie bitte den Abschnitt ‚Einnahme von REZOLSTA zusammen mit anderen Arzneimitteln‘.
<i>Avanafil</i>	zur Behandlung der erektilen Dysfunktion
<i>Dabigatran, Ticagrelor</i>	hilft bei der Behandlung von Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte, damit das Blut nicht verklumpt
<i>Naloxegol</i>	zur Behandlung von Verstopfung, die durch Opioide verursacht wird
<i>Dapoxetin</i>	zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses
<i>Domperidon</i>	zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie REZOLSTA einnehmen.

Obwohl das Risiko einer Übertragung durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert wird, können Sie dennoch weiterhin HIV übertragen, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, welche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind, damit Sie keine anderen Personen infizieren.

Bei Personen, die REZOLSTA einnehmen, können weiterhin Infektionen oder andere mit einer HIV-Infektion zusammenhängende Erkrankungen auftreten. Sie müssen regelmäßigen Kontakt zu Ihrem Arzt halten.

Bei Personen, die REZOLSTA einnehmen, kann ein Hautausschlag auftreten. In seltenen Fällen kann der Ausschlag schwerwiegend oder möglicherweise lebensbedrohlich werden. Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ein Ausschlag auftritt.

Bei Patienten, die REZOLSTA zusammen mit Raltegravir (gegen eine HIV-Infektion) einnehmen, können Hautausschläge (meist leicht bis mittelgradig) häufiger auftreten als bei Patienten, die nur eines dieser Arzneimittel einnehmen.

REZOLSTA ist nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter angewendet worden. Bitte besprechen Sie mit Ihrem Arzt, ob Sie REZOLSTA anwenden können, wenn Sie dieser Altersgruppe angehören.

Achten Sie darauf, folgende Punkte zu prüfen und Ihrem Arzt mitzuteilen, ob einer oder mehrere davon auf Sie zutreffen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihrer Leber**, einschließlich einer Infektion mit Hepatitis B oder C, hatten. Unter Umständen muss Ihr Arzt erst die Schwere Ihrer Lebererkrankung beurteilen, bevor er darüber entscheiden kann, ob Sie REZOLSTA einnehmen können.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie früher schon einmal **Probleme mit Ihren Nieren** hatten. Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit REZOLSTA behandelt werden können.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Diabetes** haben. REZOLSTA kann den Blutzuckerspiegel erhöhen.
- Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche **Symptome einer Infektion** (z.B. vergrößerte Lymphknoten und Fieber) bemerken. Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion und ungewöhnlichen Infektionen aufgrund eines geschwächten Immunsystems (opportunistische Infektion) in der Vorgeschichte können kurz nach Beginn der HIV-Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung auftreten, die von solchen früheren Infektionen herrühren. Man nimmt an, dass diese Symptome auf einer verbesserten Immunreaktion des Körpers beruhen, die ihn in die Lage versetzt, Infektionen zu bekämpfen, die ohne offensichtliche Symptome schon vorher vorgelegen haben.
- Zusätzlich zu den opportunistischen Infektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch **Autoimmunerkrankungen** auftreten (ein Zustand, bei dem das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift). Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z.B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, damit Sie die notwendige Behandlung erhalten.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Bluter** sind. REZOLSTA kann das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **allergisch gegen Sulfonamide** sind (die z.B. zur Behandlung von bestimmten Infektionen angewendet werden).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie **Probleme mit dem Bewegungsapparat** bekommen. Einige Patienten, die eine kombinierte antiretrovirale Therapie erhalten, können die Knochenkrankheit Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens) entwickeln. Dies ist eher der Fall bei einer langandauernden HIV-Behandlung, einer schwerwiegenden Schädigung des Immunsystems, Übergewicht, dem Trinken von Alkohol oder der Anwendung anderer Arzneimittel namens Corticosteroide. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, Schmerzen (insbesondere der Hüfte, Knie und Schulter) und Schwierigkeiten bei Bewegungen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendeines dieser Symptome bemerken.

### **Kinder und Jugendliche**

REZOLSTA soll nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden, da es nicht bei Patienten unter 18 Jahren untersucht wurde.

### **Einnahme von REZOLSTA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben.

Es gibt einige Arzneimittel, die **Sie nicht zusammen mit REZOLSTA einnehmen dürfen**. Diese sind vorstehend unter der Überschrift „Nehmen Sie REZOLSTA nicht zusammen mit folgenden Arzneimitteln ein“ aufgeführt.

REZOLSTA darf nicht zusammen mit einem anderen antiviralen Arzneimittel, das einen Booster enthält oder einem anderen antiviralen Arzneimittel, das einen Booster benötigt, eingenommen werden. In einigen Fällen muss vielleicht die Dosierung von anderen Arzneimitteln geändert werden. Informieren Sie deshalb immer Ihren Arzt, wenn Sie andere HIV-Arzneimittel einnehmen und befolgen Sie sorgfältig die Anweisungen Ihres Arztes, welche Arzneimittel miteinander kombiniert werden können.

Die Wirkung von REZOLSTA kann sich vermindern, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- *Bosentan* (zur Behandlung von Herzerkrankungen)
- *Dexamethason* (als Injektion) (Corticosteroid)
- *Efavirenz, Etravirin, Nevirapin* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Rifapentin, Rifabutin* (zur Behandlung bakterieller Infektionen).

Die Wirkung anderer Arzneimittel kann durch die Einnahme von REZOLSTA beeinflusst werden. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- *Amlodipin, Carvedilol, Diltiazem, Disopyramid, Felodipin, Flecainid, Lidocain, Metoprolol, Mexiletin, Nicardipin, Nifedipin, Propafenon, Timolol, Verapamil* (gegen Herzerkrankungen), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel zunehmen können.
- *Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban, Warfarin* (zur Herabsetzung der Blutgerinnung), da sich ihre therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen ändern können; es kann sein, dass Ihr Arzt Ihr Blut untersuchen muss.
- *Clonazepam* (zur Verhinderung von Krampfanfällen)
- Hormonelle Verhütungsmittel auf Estrogenbasis und Hormonersatztherapie. REZOLSTA könnte deren Wirksamkeit herabsetzen. Zur Empfängnisverhütung werden andere, nicht-hormonelle Verhütungsmethoden empfohlen.
- *Ethinylestradiol/Drospirenon*. REZOLSTA kann das Risiko für erhöhte Kaliumspiegel durch Drospirenon erhöhen.
- *Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin* (zur Senkung des Cholesterinspiegels). Das Risiko für Muskelschäden könnte zunehmen. Ihr Arzt wird beurteilen, welche Cholesterin-senkende Therapie in Ihrer besonderen Situation am besten ist.
- *Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus* (zur Unterdrückung Ihres Immunsystems), da die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten. Ihr Arzt wird vielleicht einige zusätzliche Untersuchungen durchführen.
- *Corticosteroide wie Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon*. Diese Arzneimittel werden für die Behandlung von Allergien, Asthma, entzündlichen Darmerkrankungen, entzündlichen Augen-, Gelenk- und Muskelerkrankungen sowie von anderen entzündlichen Erkrankungen verwendet. Falls keine Alternativen angewendet werden können, sollte die Anwendung nur nach medizinischer Beurteilung sowie unter einer engmaschigen Überwachung im Hinblick auf Nebenwirkungen der Corticosteroide durch Ihren Arzt erfolgen.
- *Buprenorphin/Naloxon, Methadon* (Arzneimittel zur Behandlung einer Opioidabhängigkeit)
- *Salmeterol* (Arzneimittel zur Behandlung von Asthma)
- *Artemether/Lumefantrin* (ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Malaria)
- *Dasatinib, Irinotecan, Nilotinib, Vinblastin, Vincristin* (Arzneimittel zur Behandlung von Krebs)
- *Perphenazin, Risperidon, Thioridazin* (Arzneimittel zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen)
- *Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam* (Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen oder Angst)
- *Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil* (Arzneimittel gegen Erektionsstörungen oder zur Behandlung einer Erkrankung von Herz und Lunge, die pulmonale arterielle Hypertonie genannt wird)
- *Glecaprevir/Pibrentasvir, Simeprevir* (zur Behandlung einer Hepatitis-C-Infektion).

Die Dosierung anderer Arzneimittel muss gegebenenfalls geändert werden, wenn die therapeutische Wirkung oder Nebenwirkungen dieser Arzneimittel oder von REZOLSTA durch die Kombination beeinflusst werden.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob Sie Folgendes einnehmen:

- *Alfentanil* (injizierbares, starkes und kurz wirkendes Schmerzmittel, das bei Operationen angewendet wird)
- *Digoxin* (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen)
- *Clarithromycin* (Antibiotikum)
- *Clotrimazol, Fluconazol, Itraconazol, Isavuconazol, Posaconazol* (gegen Pilzinfektionen). *Voriconazol* sollte nur nach medizinischer Bewertung eingenommen werden.
- *Rifabutin* (gegen bakterielle Infektionen)
- *Tadalafil, Sildenafil, Vardenafil* (gegen Erektionsstörungen oder hohen Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Amitriptylin, Desipramin, Imipramin, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Trazodon* (zur Behandlung von Depression und Angst)
- *Maraviroc* (zur Behandlung einer HIV-Infektion)
- *Colchicin* (zur Behandlung der Gicht oder familiärem Mittelmeerfieber). Wenn Sie Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen haben, siehe Abschnitt ‚Nehmen Sie REZOLSTA nicht zusammen mit einem der folgenden Arzneimittel ein‘.
- *Bosentan* (zur Behandlung von hohem Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge)
- *Bupiron, Clorazepat, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Zolpidem, Midazolam, sofern dieses als Injektion angewendet wird* (zur Behandlung von Schlafstörungen und/oder Angst)
- *Metformin* (zur Behandlung von Typ-2-Diabetes)
- *Fentanyl, Oxycodon, Tramadol* (zur Behandlung von Schmerzen)
- *Fesoterodin, Solifenacin* (zur Behandlung von Harnblasenerkrankungen).

Dies ist **keine** vollständige Liste von Arzneimitteln. Teilen Sie Ihrem Arzt oder Apotheker **alle** Arzneimittel mit, die Sie einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie schwanger sind, beabsichtigen, schwanger zu werden, oder stillen. Schwangere und stillende Mütter sollten REZOLSTA nicht einnehmen. HIV-infizierte Frauen dürfen ihre Kinder nicht stillen, einerseits, weil die Möglichkeit besteht, dass Ihr Kind sich über Ihre Muttermilch mit HIV infiziert, andererseits, wegen der unbekanntenen Auswirkungen des Arzneimittels auf Ihr Kind.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen keine Maschinen bedienen oder sich an das Steuer eines Fahrzeugs setzen, wenn Sie sich nach der Einnahme von REZOLSTA schwindlig oder benommen fühlen.

## **3. Wie ist REZOLSTA einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie müssen REZOLSTA jeden Tag und immer mit einer Mahlzeit einnehmen. REZOLSTA kann ohne eine Mahlzeit nicht richtig wirken. Sie müssen eine Mahlzeit oder einen Snack innerhalb von 30 Minuten, bevor Sie REZOLSTA einnehmen, zu sich nehmen. Die Art der Mahlzeit ist dabei unwichtig.

- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit einem Getränk wie z.B. Wasser oder Milch. Wenn Sie Schwierigkeiten haben REZOLSTA zu schlucken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Nehmen Sie Ihre anderen HIV-Arzneimittel, die in Kombination mit REZOLSTA angewendet werden, wie von Ihrem Arzt verordnet ein.



## Öffnen des kindergesicherten Verschlusses



Die Plastikflasche hat einen kindergesicherten Verschluss, der wie folgt zu öffnen ist:

- Drücken Sie den Plastik-Schraubverschluss nach unten und drehen Sie ihn dabei entgegen dem Uhrzeigersinn.
- Nehmen Sie den geöffneten Schraubverschluss ab.

### **Wenn Sie eine größere Menge von REZOLSTA eingenommen haben, als Sie sollten**

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

### **Wenn Sie die Einnahme von REZOLSTA vergessen haben**

Wenn Sie dies **innerhalb von 12 Stunden** bemerken, müssen Sie die Tablette sofort einnehmen. Nehmen Sie die Tablette immer zusammen mit einer Mahlzeit ein. Wenn Sie dies erst **nach 12 Stunden bemerken**, dann lassen Sie diese Einnahme aus und nehmen Sie die nächste Dosis wie gewöhnlich ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Beenden Sie die Einnahme von REZOLSTA nicht, ohne vorher darüber mit Ihrem Arzt zu sprechen**

Nach dem Beginn der Therapie darf diese ohne Anweisung des Arztes nicht abgebrochen werden.

Durch Anti-HIV Arzneimittel können Sie sich besser fühlen. Brechen Sie die Behandlung mit REZOLSTA nicht ab, auch wenn Sie sich schon besser fühlen. Sprechen Sie zuerst mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen entwickeln.**

Es wurde über Leberprobleme berichtet, die gelegentlich schwer sein können. Vor Beginn der Behandlung mit REZOLSTA sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen durchführen. Wenn Sie eine chronische Hepatitis-B- oder -C-Infektion haben, sollte Ihr Arzt Blutuntersuchungen häufiger durchführen, da für Sie ein größeres Risiko für die Entwicklung von Leberproblemen besteht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Anzeichen und Symptome von Leberproblemen. Diese können einschließen: Gelbfärbung Ihrer Haut oder des weißen Teils Ihrer Augen, dunkler (wie Tee gefärbter) Urin, heller Stuhl (Stuhlgang), Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust oder Schmerzen oder Beschwerden an der rechten Seite unterhalb Ihrer Rippen.

Eine häufige Nebenwirkung von REZOLSTA ist Hautausschlag (häufiger bei gemeinsamer Anwendung mit Raltegravir), Juckreiz. Der Ausschlag ist gewöhnlich leicht bis mittelgradig. Ein Hautausschlag kann auch ein Symptom eines seltenen schweren Krankheitszustandes sein. Es ist daher wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt sprechen, wenn sich ein Ausschlag entwickelt. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Ihre Symptome zu behandeln sind oder ob REZOLSTA abgesetzt werden muss.

Andere schwere Nebenwirkungen, die bei bis zu 1 von 10 Patienten beobachtet wurden, waren Diabetes. Eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei bis zu 1 von 100 Patienten berichtet.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Durchfall, Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktion wie Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz, starke Schwellung der Haut und anderen Gewebes (am häufigsten der Lippen oder Augen)
- verminderter Appetit
- abnorme Träume
- Erbrechen, Schmerzen oder Anschwellen des Bauches, Verdauungsstörung, Blähungen
- Muskelschmerzen
- Müdigkeit
- abnormale Bluttest Ergebnisse, wie einige Leber-, Pankreas- oder Nierenwerte. Ihr Arzt wird Ihnen diese erklären.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Anzeichen wie bei einer Infektion oder Autoimmunerkrankung (Immunkonstitutionssyndrom)
- Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe durch mangelnde Blutversorgung des Knochens)
- Vergrößerung der Brüste
- Schwächegefühl.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- eine Reaktion, die DRESS genannt wird (schwerer Ausschlag, der von Fieber, Müdigkeit, Schwellung des Gesichts oder der Lymphknoten, Anstieg der Eosinophilen [bestimmte weiße Blutkörperchen], Auswirkungen auf die Leber, Niere oder Lunge begleitet sein kann).

Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit: Hautausschlag, welcher schwer oder möglicherweise lebensbedrohlich sein kann:

- Hautausschlag mit Bläschen und großflächigen Hautablösungen, verteilt über die Körperoberfläche
- roter Hautausschlag bedeckt mit kleinen mit Eiter gefüllten Beulen, die sich über den Körper ausbreiten können, manchmal mit Fieber

Manche Nebenwirkungen sind typisch für HIV-Arzneimittel, die zur selben Familie gehören wie REZOLSTA. Dies sind:

- Muskelschmerzen, Druckempfindlichkeit des Muskels oder Muskelschwäche. In seltenen Fällen waren diese Muskelbeschwerden schwerwiegend.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist REZOLSTA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen dieses Medikament später als 6 Wochen nach Anbruch der Flasche nicht mehr verwenden.

Für REZOLSTA sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was REZOLSTA enthält

Die Wirkstoffe sind Darunavir und Cobicistat. Jede Tablette enthält 800 mg Darunavir (als Ethanolat) und 150 mg Cobicistat.

Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellose, silifizierte mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Crospovidon und Magnesiumstearat. Der Filmüberzug enthält Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert, Titandioxid, Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid und Eisen(II,III)-oxid.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### Wie REZOLSTA aussieht und Inhalt der Packung

Filmbeschichtete, rosafarbene, ovale Tablette, mit Angabe TG auf der einen Seite und 800 auf der anderen Seite. 30 Tabletten in einer Plastikflasche.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien

### Hersteller

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### Magyarország

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

### Danmark

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

### Malta

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
[janssenita@its.jnj.com](mailto:janssenita@its.jnj.com)

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
lv@its.jnj.com

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
jacfi@its.jnj.com

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
jacse@its.jnj.com

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.