

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur darunavir 800 mg (sem etanolat) og 150 mg cobicistat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Bleik, sporöskjulaga tafla 23 mm x 11,5 mm, auðkennd með „800“ á annarri hliðinni og „TG“ á hinn hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

REZOLSTA er ætlað til samsettrar meðferðar með öðrum andretróveirulyfjum við HIV-1 veirusýkingu hjá fullorðnum og unglingum (sem eru 12 ára og eldri og vega a.m.k. 40 kg).

Hafa skal próf á arfgerð til hliðsjónar við notkun REZOLSTA (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðhöndlun HIV sýkingar skal hefja meðferðina.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg er ein tafla einu sinni á sólarhring með mat.

*Sjúklingar sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Ráðlagður skammtur er ein filmuhúðuð tafla af REZOLSTA einu sinni á sólarhring með mat.

*Sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð*

Nota má eina filmuhúðaða töflu af REZOLSTA einu sinni á sólarhring með mat hjá sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirulyf en sem ekki eru með stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs)\* og sem eru með plasma HIV-1 RNA < 100.000 eintök/ml og CD4+ frumutalningu  $\geq 100$  frumur  $\times 10^6/l$  (sjá kafla 4.1).

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

Hjá öllum öðrum sjúklingum, sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð eða ef ekki er hægt að framkvæma próf á arfgerð HIV-1, á notkun REZOLSTA ekki við og nota skal aðra andretróveirumeðferð. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir önnur andretróveirulyf varðandi skammtaupplýsingar.

*Ráðleggingar um hvernig bregðast skuli við þegar skammti hefur verið sleppt*

Í þeim tilvikum sem ekki eru liðnar meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt REZOLSTA skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að taka ávísaðan REZOLSTA skammt með fæðu eins fljótt og hægt er. Ef þetta uppgötvast ekki fyrr en liðnar eru meira en 12 klst. frá venjubundnum tíma sem taka hefði átt skammtinn, á sjúklingurinn að sleppa þeim skammti og fylgja síðan venjulegri skammtaáætlun.

Ef sjúklingur kastar upp innan 4 klst. frá því að lyfið er tekið skal taka annan skammt af REZOLSTA með mat eins fljótt og hægt er. Ef sjúklingur kastar upp meira en 4 klst. eftir að lyfið er tekið þarf sjúklingurinn ekki að taka annan skammt af REZOLSTA fyrr en á næsta áætlaða tíma.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá þessum sjúklingum og þess vegna skal gæta varúðar við notkun REZOLSTA hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki eru til lyfjahvarfafræðileg gögn varðandi notkun REZOLSTA hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Darunavir og cobicistat umbrotna í lifur. Samkvæmt aðskildum rannsóknum á darunaviri/ritonaviri og cobicistati eru skammtabreytingar ekki ráðlagðar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B), hins vegar skal gæta varúðar við notkun REZOLSTA hjá þessum sjúklingum.

Engin gögn eru til um notkun darunavirs eða cobicistats hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Alvarlega skert lifrarstarfsemi gæti valdið aukinni útsetningu fyrir darunaviri og/eða cobicistati og breyttu öryggi við notkun lyfsins. Því má ekki nota REZOLSTA hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat minnkar áætlaða kreatínínúthreinsun vegna hömlunar á nýrnapipluseytingu kreatíníns. Ekki skal hefja notkun REZOLSTA hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 70 ml/mín. ef það er gefið samhliða lyfi (t.d. emtricitabini, lamivudini, tenofoviri disoproxili (sem fumarat, fosfat eða súkkínat) eða adefovir dipivoxili) sem krefst skammtaaðlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Vegna mjög takmarkaðs brotthvarfs cobicistats og darunavirs um nýru er ekki þörf á sérstökum varúðarráðstöfunum eða aðlögun skammta REZOLSTA hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Darunavir, cobicistat eða samsetning þeirra hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum sem eru í skilun og því er ekki hægt að veita ráðleggingar varðandi þessa sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Fyrir frekari upplýsingar skal skoða samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cobicistat.

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun REZOLSTA hjá börnum á aldrinum 3 til 11 ára eða sem vega < 40 kg (sjá kafla 4.4 og 5.3). Engar upplýsingar liggja fyrir. Ekki má nota REZOLSTA handa börnum yngri en 3 ára vegna öryggis (sjá kafla 4.4 og 5.3).

#### *Meðganga og eftir fæðingu*

Meðferð með REZOLSTA á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 4.4 og 5.2). Því skal ekki hefja meðferð með REZOLSTA á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með REZOLSTA stendur (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má darunavir/ritonavir sem annan valkost.

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa skal töfluna í heilu lagi til að tryggja að allur skammturinn af bæði darunaviri og cobicistati sé tekinn. Sjúklingar sem eiga í erfiðleikum með að gleypa töfluna í heilu lagi geta skipt REZOLSTA í tvo hluta með því að nota töfluskera og skal allur skammturinn tekinn strax eftir að töflunni hefur verið skipt.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka REZOLSTA innan 30 mínútna eftir lok máltíðar (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Samhliðanotkun með öflugum CYP3A virkjum eins og lyfjunum sem eru talin upp hér fyrir neðan vegna hættu á tapaðri verkun (sjá kafla 4.5):

- carbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

Samhliðanotkun með lyfjum eins og þeim sem eru talin upp hér fyrir neðan vegna hættu á alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (sjá kafla 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin, þegar það er notað hjá sjúklingum með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5)
- rifampicin
- ergotafleiður (t.d. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metýlrgonovin)
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol (sjá kafla 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam til inntöku (sjá kafla 4.5 hvað varðar varnaðarorð vegna midazolams sem gefið er með inndælingu)
- sildenafil - þegar það er notað til að meðhöndla lungnaslagæðaháþrýsting, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (sjá kafla 4.5)
- ticagrelor.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ráðlagt er að meta reglulega veirusvörun. Ef veirusvörun er engin eða minnkuð skal gera næmispróf.

Darunavir binst einkum við  $\alpha_1$ -sýruglykóprótein. Próteinbindingin er háð þéttni sem bendir til mettunar bindingarinnar. Því er ekki unnt að útiloka að lyf sem eru mikið bundin  $\alpha_1$ -sýruglykópróteini losni úr próteinbindingu (sjá kafla 4.5).

#### Sjúklingar sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð

Ekki skal nota REZOLSTA handa sjúklingum sem hafa áður fengið andretróveirumeðferð og eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAMs) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumutalningu  $< 100$  frumur  $\times 10^6/l$  (sjá kafla 4.2).

Samhliða meðferð ásamt bestu bakgrunnsmeðferð annarri en  $\geq 2$  núkleósíð-bakritahemlum (NRTIs) hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum sjúklingahópi. Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar (clades) en B (sjá kafla 5.1).

## Meðganga

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu leiði til lítillar útsetningar fyrir darunaviri með u.þ.b. 90% lækun á  $C_{\min}$  gildum (sjá kafla 5.2). Cobicistat gildi lækka og veita mögulega ekki nægilega örvun. Þessi verulega minnkun á útsetningu fyrir darunaviri getur leitt til meðferðarþrests og aukinnar hættu á smiti HIV sýkingar frá móður til barns. Því skal ekki hefja meðferð með REZOLSTA á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með REZOLSTA stendur (sjá kafla 4.2 og 4.6). Íhuga má darunavir ásamt ritonaviri í lágum skömmtum sem annan valkost.

## Aldraðir

Vegna þess að upplýsingar um notkun REZOLSTA handa sjúklingum 65 ára og eldri eru takmarkaðar, skal gæta varúðar við notkun í ljósi aukinnar tíðni skertrar lifrarstarfsemi og samhliða sjúkdóma eða annarrar meðferðar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

## Alvarleg húðviðbrögð

Á meðan klínískar darunavir/ritonavir þróunaráætlunin stóð yfir (N = 3.063) var greint frá alvarlegum húðviðbrögðum sem fylgt getur hiti og/eða hækkun transamínasa hjá 0,4% sjúklinga. Í mjög sjaldgæfum tilvikum (< 0,1%) hefur verið greint frá DRESS (lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)) og Stevens-Johnson heilkenni og eftir markaðssetningu hefur verið greint frá eitrunardreplosi húðþekju og bráðum, dreifðum húðútbrotum með vilsublöðrum (exanthematous pustulosis). Hætta skal notkun REZOLSTA tafarlaust ef einkenni um alvarleg húðviðbrögð koma fram. Þetta geta m.a. verið, en ekki einskorðað við, veruleg útbrot eða útbrot sem fylgir hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkir, blöðrur, sár í munni, tárubólga, lifrabólga og/eða eósíníklafjöld.

Útbrot komu oftast fyrir hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið meðferð og sem voru á meðferð sem innihélt darunavir/ritonavir + raltegravir samanbrotið við sjúklinga sem fengu darunavir/ritonavir án raltegravirs eða raltegravir án darunavirs/ritonavirs (sjá kafla 4.8).

## Ofnæmi fyrir súlfonamíði

Darunavir inniheldur súlfonamíðhóp. Gæta skal varúðar við notkun REZOLSTA handa sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir súlfa.

## Lifrareitrun

Greint hefur verið frá lifrabólgu af völdum lyfja (t.d. bráðri lifrabólgu, frumueyðandi lifrabólgu (cytolytic hepatitis)) við notkun darunavirs/ritonavirs. Á meðan klínískar þróunaráætlunin stóð yfir (N=3.063) var greint frá lifrabólgu hjá 0,5% sjúklinga sem fengu samsetta andretróveirumeðferð með darunaviri/ritonaviri. Sjúklingar með undirliggjandi vanstarfsemi lifrar, m.a. langvinna virka lifrabólgu B eða C, eru í aukinni hættu á að truflun verði á lifrarstarfsemi, m.a. á verulegum og hugsanlega banvænum aukaverkunum á lifur. Þegar sjúklingur er samtímis í andretróveirumeðferð við lifrabólgu B eða C skal leita upplýsinga í samantektum á eiginleikum þeirra lyfja sem viðkomandi notar.

Gera skal viðeigandi blóðrannsóknir áður en meðferð með REZOLSTA er hafin og sjúklingar skulu vera undir eftirliti meðan á meðferð stendur. Íhuga skal aukið eftirlit með ASAT/ALAT hjá sjúklingum með undirliggjandi langvinna lifrabólgu, skorpulifur eða hjá sjúklingum sem eru með hækkun á transamínösum áður en meðferð hefst, sérstaklega á fyrstu mánuðum meðferðar með REZOLSTA.

Ef fram koma vísbendingar um versnandi lifrarstarfsemi, hvort sem hún hefur verið skert fyrir eður ei, (m.a. klínískt marktæk hækkun lifrarensíma og/eða einkenni eins og þreyta, lystarleysi, ógleði, gula,

dökkt þvag, lifrareymsli, lifrarstækkun) hjá sjúklingum sem nota REZOLSTA, skal samstundis íhuga að rjúfa eða stöðva meðferð.

### Sjúklingar með aðra sjúkdóma

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun REZOLSTA, darunavirs eða cobicistats hjá sjúklingum með alvarlega undirliggjandi lifrarsjúkdóma og því má ekki nota REZOLSTA handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Vegna aukins styrks óbundins darunavirs í plasma skal nota REZOLSTA með varúð handa sjúklingum með vægt eða í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat dregur úr áætlaðri kreatínínúthreinsun vegna hömlunar píplaseytingar kreatíníns. Hafa skal í huga þessi áhrif á kreatínín í sermi, sem leiðir til minnkunar áætlaðrar kreatínínúthreinsunar, þegar REZOLSTA er gefið sjúklingum þar sem áætluð kreatínínúthreinsun er notuð til leiðsagnar um klínísku stjórnun, þar með talið aðlögunar skammta á lyfjum sem gefin eru samhliða. Fyrir frekari upplýsingar skal skoða samantekt á eiginleikum cobicistats.

Ekki skal hefja meðferð með REZOLSTA hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun minni en 70 ml/mín. ef það er gefið samhliða einu eða fleiri lyfjum sem krefjast skammtaaðlögunar með tilliti til kreatínínúthreinsunar (t.d. emtricitabin, lamivudín, tenofovir disoproxil (sem fumarat, fosfat eða súkkínat) eða adefovir dipivoxil) (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Engrar sérstakrar varúðar eða skammtabreytinga er þörf hvað varðar sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að darunavir og cobicistat eru mikið bundin plasmapróteinum er ólíklegt að blóð- eða kviðskilun fjarlægji þau í þeim mæli sem máli skiptir (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Eins og er eru ófullnægjandi upplýsingar um hvort samhliða notkun tenofovir disoproxils og cobicistats sé tengd aukinni hættu á aukaverkunum í nýrum miðað við notkun tenofovir disoproxils án cobicistats.

#### *Sjúklingar með dreyrasyki*

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúlum undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasyki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með HIV próteasahemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkuþætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með HIV próteasahemlum haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband geti verið að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasyki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

### Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

### Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm og/eða hjá sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð (CART) í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

## Heilkenni endurvirkjunar ónæmis (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkla eða leifa þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Markverð dæmi eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mycobaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (sem áður nefndist *Pneumocystis carinii*). Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Að auki hefur komið fram endurvirkjun áblásturs (herpes simplex) og ristils (herpes zoster) í klínískum rannsóknum þar sem darunavir var notað ásamt ritonaviri í litlum skömmtum.

Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (eins og Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmis lifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er breytilegt hvenær það gerist og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.8).

### Milliverkanir við lyf

Greint hefur verið frá lífshættulegum og banvænum milliverkunum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með colchicini og öflugum CYP3A-hemlum og P-glykópróteini (sjá kafla 4.5).

Ekki skal nota REZOLSTA samhliða öðru andretróveirulyfi sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf (pharmacoenhancement) þar sem ekki er búið að ákvarða skammtaleiðbeiningar fyrir slíka samsetningu. Ekki skal nota REZOLSTA samhliða lyfjum sem innihalda ritonavir eða meðferð sem inniheldur ritonavir eða cobicistat.

Ólíkt ritonaviri er cobicistat ekki virkir fyrir CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða UGT1A1. Gæta skal varúðar fyrstu tvær vikur meðferðar með REZOLSTA ef lyfinu sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf er skipt úr ritonaviri í cobicistat, sérstaklega ef skammtar lyfja sem eru notuð samhliða hafa verið títraðir eða stilltir af þegar ritonavir var notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf.

### Börn

Ekki er mælt með notkun REZOLSTA fyrir börn (3 til 11 ára). Ekki má nota REZOLSTA handa börnum yngri en 3 ára (sjá kafla 4.2 og 5.3).

REZOLSTA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þar sem REZOLSTA inniheldur darunavir og cobicistat, ákvarða milliverkanirnar sem komið hafa fram með darunaviri (í samsetningu með cobicistati eða með ritonaviri í lágum skömmtum) eða cobicistati þær milliverkanir sem geta komið fram með REZOLSTA. Rannsóknir á milliverkunum darunavirs/cobicistats, darunavirs/ritonavirs og cobicistats hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

### Lyf sem darunavir/cobicistat geta haft áhrif á

Darunavir er CYP3A hemill, vægur CYP2D6 hemill og P-gp hemill. Cobicistat er CYP3A hemill háður verkunarhætti og vægur CYP2D6 hemill. Cobicistat hamlar flutningskerfum p-glykópróteins (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Ekki er búið við að cobicistat hamli CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eða CYP2C19. Ekki er búið við að cobicistat örvi CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eða P-gp (MDR1).

Samhliða notkun darunavirs/cobicistats með lyfjum sem umbrotna að mestu leyti fyrir tilstilli CYP3A eða eru flutt fyrir tilstilli P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3 getur leitt til aukinnar

altækrar útsetningar fyrir slíkum lyfjum, sem gæti aukið eða lengt verkun þeirra og aukaverkanir (sjá kafla 4.3 eða töflu hér á eftir).

Ekki má nota REZOLSTA samhliða lyfjum sem eru mjög háð CYP3A hvað varðar úthreinsun og ef altæk útsetning fyrir þeim tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum (þröngt skammtabil).

Gjöf REZOLSTA samhliða lyfjum með virkt/virk umbrotsefni sem myndast fyrir tilstilli CYP3A getur dregið úr plasmabéttni þessa virka umbrotsefnis/virku umbrotsefna og hugsanlega leitt til verkunarleysis þeirra. Þessum milliverkunum er lýst í milliverkanatöflunni hér á eftir.

#### Lyf sem hafa áhrif á útsetningu fyrir darunaviri/cobicistati

Darunavir og cobicistat eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A. Gera má ráð fyrir að lyf sem örva virkni CYP3A auki úthreinsun darunavirs og cobicistats, með þeim afleiðingum að plasmabéttni darunavirs og cobicistats minnkar (t.d. efavirenz, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, jóhannesarjurt) (sjá kafla 4.3 og milliverkanatöflu hér á eftir).

Samhliða notkun REZOLSTA með öðrum lyfjum sem hamla CYP3A getur minnkað úthreinsun darunavirs og cobicistats, sem getur leitt til aukinnar þéttni darunavirs og cobicistats í plasma (t.d. sveppalyf sem eru azolsambönd, svo sem clotrimazol). Þessum milliverkunum er lýst í milliverkanatöflunni hér á eftir.

Ekki skal nota REZOLSTA samhliða lyfjum eða meðferðum sem innihalda ritonavir eða cobicistat. Ekki skal nota REZOLSTA samhliða lyfjum sem innihalda einstök efni REZOLSTA (darunavir eða cobicistat). Ekki skal nota REZOLSTA samhliða öðru andretróveirulyfi sem þarfnast jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf þar sem ekki er búið að ákvarða skammtaleiðbeiningar fyrir slíka samsetningu.

#### Milliverkanatafla

Áætlaðar milliverkanir REZOLSTA og andretróveirulyfja og lyfja sem ekki eru andretróveirulyf eru tilgreindar í töflunni hér á eftir og byggjast á þekktum milliverkunum darunavirs/ritonavirs, darunavirs/cobicistats og cobicistats.

Milliverkanir darunavirs fara eftir því hvort ritonavir eða cobicistat er notað til að hafa jákvæð áhrif á lyfjahvörf og því geta leiðbeiningar um samhliða notkun með darunaviri verið mismunandi. Í töflunni hér á eftir er tekið fram þegar leiðbeiningar fyrir REZOLSTA eru ólíkar leiðbeiningum fyrir darunavir örvuðu með ritonaviri í lágum skömmtum. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum PREZISTA.

Listinn hér á eftir sem inniheldur dæmi um lyfjamilliverkanir er ekki tæmandi og því skal fara yfir lyfjaupplýsingar fyrir hvert og eitt lyf sem er gefið samhliða REZOLSTA til að kynna sér umbrotsleiðir, milliverkanaferli, mögulega áhættu og sérstakar aðgerðir sem þarf að grípa til í tengslum við samhliðanotkun.

<b>MILLIVERKANIR OG SKAMMTARÁÐLEGGINGAR MEÐ ÖÐRUM LYFJUM</b>		
<b>Dæmi um lyf flokkuð eftir meðferðarsviði</b>	<b>Milliverkun</b>	<b>Ráðleggingar varðandi gjöf samhliða öðrum lyfjum</b>
<b>HIV ANDRETRÓVEIRULYF</b>		
<b><i>Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)</i></b>		
Dolutegravir	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búið við að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf REZOLSTA.	Nota má REZOLSTA og dolutegravir án þess að breyta skömmtum.
Raltegravir	Sumar klínískar rannsóknir benda til þess að raltegravir geti valdið hóflegri lækkun á þéttni darunavirs í plasma.	Áhrif raltegravirs á þéttni darunavirs í plasma virðast að svo stöddu ekki hafa klínískt mikilvægi. Nota má REZOLSTA og raltegravir án þess að breyta skömmtum.



<b>HIV núkleósíð/núkleótíð bakritahemlar (NRTIs)</b>		
Didanosin 400 mg einu sinni á sólarhring	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.	Nota má REZOLSTA og didanosin án þess að breyta skömmtum. Þegar didanosin er gefið samhliða REZOLSTA skal gefa didanosin á fastandi maga 1 klst. fyrir eða 2 klst. eftir REZOLSTA (sem gefið er með mat).
Tenofovir disoproxil *  *rannsókn var gerð með tenofovir disoproxil fumarati	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni tenofovirs. (P-glykóprótein hömlun)	Nota má REZOLSTA og tenofovir disoproxil án þess að breyta skömmtum. Vera má að eftirlit með nýrnastarfsemi eigi við þegar REZOLSTA er notað samhliða tenofovir disoproxili, einkum þegar um er að ræða sjúklinga með undirliggjandi altækan sjúkdóm eða nýrnasjúkdóm, eða sjúklinga sem nota lyf sem haft geta eiturverkanir á nýru.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	tenofovir alafenamid ↔ tenofovir ↑	Ráðlagður skammtur af emtricitabin/tenofovir alafenamidi er 200/10 mg einu sinni á sólarhring þegar það er notað með REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Vegna annarskonar brotthvarfsleiða hinna NRTI lyfjanna (þ.e. emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), sem einkum skiljast út um nýru, og abacavirs sem ekki umbrotna fyrir tilstilli CYP, er ekki búist við neinum milliverkunum þessara lyfja og REZOLSTA.	Nota má REZOLSTA samhliða þessum NRTI lyfjum án þess að breyta skömmtum.
<b>HIV bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð/núkleótíð (NNRTIs)</b>		
Efavirenz	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að efavirenz minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Ekki er mælt með samhliða notkun REZOLSTA og efavirenz.  Þessar leiðbeiningar eru ólíkar leiðbeiningum fyrir ritonavir-örvað darunavir. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.
Etravirin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að etravirin minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Ekki er mælt með samhliða notkun REZOLSTA og etravirins.  Þessar leiðbeiningar eru ólíkar leiðbeiningum fyrir ritonavir-örvað darunavir. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.
Nevirapin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að nevirapin minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats (CYP3A virkjun). Búast má við að REZOLSTA auki plasmabéttni nevirapins. (CYP3A hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun REZOLSTA og nevirapins.  Þessar leiðbeiningar eru ólíkar leiðbeiningum fyrir ritonavir-örvað darunavir. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.

Rilpivirin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni rilpivirins. (CYP3A hömlun)	Nota má REZOLSTA og rilpivirin án þess að breyta skömmtum þar sem ekki er búist við að aukin þéttni rilpivirins sé klínískt mikilvæg.
<b>CCR5 BLOKKAR</b>		
Maraviroc 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni maravirocs. (CYP3A hömlun)	Ráðlagður skammtur af maraviroci er 150 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða REZOLSTA. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum maravirocs.
<b>α1-ADRENOVIÐTAKA BLOKKAR</b>		
Alfuzosin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni alfuzosins. (CYP3A hömlun)	Ekki má nota REZOLSTA og alfuzosin samhliða (sjá kafla 4.3).
<b>SVÆFINGALYF</b>		
Alfentanil	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni alfentanils.	Samhliða notkun með REZOLSTA getur leitt til þess að minnka þarf skammta alfentanils og krefst eftirlits vegna hættu á langvarandi eða síðkominni öndunarbælingu.
<b>SÝRUBINDANDI LYF</b>		
Ál/magnesíum hýdroxíð Kalsíumkarbónat	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.	Nota má REZOLSTA og sýrubindandi lyf samhliða án þess að breyta skömmtum.
<b>LYF VIÐ HJARTAÖNG/LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM</b>		
Disopyramid Flecainid Lidocain (til altækrar notkunar) Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni hjá þessum lyfjum við hjartsláttartruflunum. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með eftirliti með meðferðarþéttni, ef hægt er, fyrir þessi lyf við hjartsláttartruflunum við samhliða notkun með REZOLSTA.  Ekki má nota REZOLSTA samhliða amiodaroni, bepridili, dronedaroni, ivabradini, kinidini og ranolazini (sjá kafla 4.3).
Digoxin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni digoxins. (P-glykóprótein hömlun)	Mælt er með að gefa sjúklingum sem fá REZOLSTA minnsta mögulega skammt af digoxini í upphafi. Auka skal varlega digoxin skammtinn til að ná tilætlaðri klínískri verkun, samhliða því sem lagt er heildarmat á klínískt ástand sjúklingsins.
<b>SÝKLALYF</b>		
Clarithromycin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að clarithromycin auki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A hömlun) Þéttni clarithromycins getur aukist við samhliða notkun REZOLSTA. (CYP3A hömlun)	Gæta skal varúðar þegar clarithromycin er gefið samhliða REZOLSTA.  Fyrir ráðlagðan skammt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal fletta upp í samantekt á eiginleikum clarithromycins.

<b>SEGAVARNARLYF/BLÓÐFLÖGUHEMJANDI LYF</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun REZOLSTA með þessum segavarnarlyfjum aukið þéttni segavarnarlyfsins. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun)	Ekki er mælt með notkun REZOLSTA samhliða segavarnarlyfi til inntöku með beina verkun (DOAC) sem er umbrotið af CYP3A4 og flutt fyrir tilstilli P-gp, því það getur leitt til aukinnar blæðingarhættu.
Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg stakur skammtur:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99%	Þörf er á klínísku eftirliti og skammtaminnkun þegar DOAC sem er flutt fyrir tilstilli P-gp en ekki umbrotið af CYP3A4, þ.m.t. dabigatran etexilat og edoxaban, er gefið samhliða REZOLSTA.
Ticagrelor	Byggt á fræðilegum athugunum getur samhliða notkun REZOLSTA og ticagrelors aukið þéttni ticagrelors. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun).	Ekki má nota REZOLSTA samhliða ticagrelori (sjá kafla 4.3).
Clopidogrel	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að samhliða notkun REZOLSTA og clopidogrels dragi úr plasmabéttni virks umbrotsefnis clopidogrels, sem getur minnkað blóðflöguhemjandi áhrif clopidogrels.	Samhliða notkun REZOLSTA og clopidogrels er ekki ráðlögð. Ráðlagt er að nota önnur blóðflöguhemjandi lyf sem verða ekki fyrir CYP hömlun eða virkjun (t.d. prasugrel) (sjá kafla 4.3).
Warfarin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að REZOLSTA breyti plasmabéttni warfarins.	Ráðlagt er að fylgjast með INR (international normalised ratio) þegar warfarin er notað samhliða REZOLSTA.
<b>FLOGAVEIKILYF</b>		
Carbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að þessi flogaveikilyf minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Ekki má nota REZOLSTA samhliða þessum flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.3).
Clonazepam	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki þéttni clonazepams. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti við samhliða notkun REZOLSTA og clonazepams.
<b>GEÐDEYFÐARLYF</b>		
Náttúrulyf Jóhannesarjurt	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að jóhannesarjurt minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Ekki má nota jóhannesarjurt samhliða REZOLSTA (sjá kafla 4.3).

Paroxetin Sertralin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun) Hins vegar sýndu fyrri gögn varðandi ritonavir-örvað darunavir minnkun á plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja (óþekktur verkunarmáti); hið síðara gæti verið sértækt fyrir ritonavir.	Ef nota á þessi geðdeyfðarlyf með REZOLSTA er mælt með klínísku eftirliti og mögulega þarf að breyta skömmtum geðdeyfðarlyfsins.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara geðdeyfðarlyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	
<b>SYKURSÝKISLYF</b>		
Metformin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni metformins. (MATE1 hömlun)	Náið eftirlit með sjúklingi og aðlögun skammta metformins er ráðlagt hjá sjúklingum sem nota REZOLSTA.
<b>ÓGLEÐISTILLANDI LYF</b>		
Domperidon	Ekki rannsakað.	Ekki má nota domperidon samhliða REZOLSTA.
<b>SVEPPALYF</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara sveppalyfja og sveppalyfin gætu aukið plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A hömlun og/eða P-gp hömlun)	Gæta skal varúðar og mælt er með klínísku eftirliti.  Þegar þörf er á samhliða meðferð, á sólarhringsskammtur itraconazols ekki að fara yfir 200 mg.
Voriconazol	Þéttni voriconazols getur aukist eða minnkað þegar það er gefið samhliða REZOLSTA.	Ekki ætti að nota voriconazol samhliða REZOLSTA, nema mat á hlutfalli ávinnings/ áhættu réttlæti notkun voriconazols.
<b>ÞVAGSÝRUGIGTARLYF</b>		
Colchicin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni colchicins. (CYP3A og/eða P-glykóprótein hömlun).	Ráðlagt er að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með REZOLSTA. Ekki má nota colchicin samhliða REZOLSTA hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).
<b>MALARÍULYF</b>		
Artemeter/Lumefantrin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni lumefantrins. (CYP3A hömlun)	Nota má REZOLSTA og artemeter/lumefantrin samhliða án skammtaaðlögunar, þó skal gæta varúðar við þessa samsetningu vegna aukinnar útsetningar fyrir lumefantrini.

<b>LYF GEGN MYCOBAKTERÍUM</b>		
Rifampicin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að rifampicin minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Ekki má nota rifampicin samhliða REZOLSTA (sjá kafla 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að þessi lyf gegn mycobakteríum minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Samhliða notkun REZOLSTA og rifabutins og rifapentins er ekki ráðlögð. Ef þörf er á samhliða notkun er ráðlagður skammtur 150 mg 3 sinnum í viku ákveðna daga (t.d. mánudag, miðvikudag, föstudag). Þörf er á auknu eftirliti með aukaverkunum tengdum rifabutini þ.m.t. daufkyrmingafæð og æðahjúpsbólgu vegna þess að búast má við aukinni útsetningu fyrir rifabutini. Frekari rannsóknir á minni skömmtum hafa ekki verið gerðar á rifabutini. Hafa skal í huga að 150 mg skammtur 2 sinnum í viku getur e.t.v. ekki leitt til ákjósanlegustu útsetningar fyrir rifabutini sem gæti valdið hættu á ónæmi fyrir rifamycini og meðferðarbresti. Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi meðferð við berklum hjá HIV sýktum sjúklingum.  Þessar leiðbeiningar eru ólíkar leiðbeiningum fyrir ritonavir-örvað darunavir. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.
<b>ÆXLISHEMJANDI LYF</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara æxlishejmjandi lyfja. (CYP3A hömlun)	Þéttni þessara lyfja getur aukist þegar þau eru gefin samhliða REZOLSTA sem getur leitt til aukinna aukaverkana sem tengjast venjulega þessum lyfjunum. Gæta skal varúðar þegar eitt þessara æxlishejmjandi lyfja er gefið samhliða REZOLSTA.
Everolimus Irinotecan		Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus eða irinotecans og REZOLSTA.
<b>SEFANDI LYF/GEDROFSLYF</b>		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara gedrofslyfja. (CYP3A, CYP2D6 og/eða P-gp hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar REZOLSTA er gefið samhliða perphenazin, risperidon eða thioridazin. Íhuga ber að minnka skammta þessara gedrofslyfja ef þau eru gefin samhliða REZOLSTA.
Lurasidon Pimozid Sertindol Quetiapin		Ekki má nota lurasidon, pimozid, quetiapin eða sertindol samhliða REZOLSTA (sjá kafla 4.3).

<b>β-BLOKKAR</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara beta-blokka. (CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar REZOLSTA er gefið samhliða beta-blokkum og íhuga skal að minnka skammta beta-blokkans.
<b>KALSÍUMGANGALOKAR</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara kalsíumgangaloka. (CYP3A og/eða CYP2D6 hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti með meðferðarverkun og aukaverkunum þegar þessi lyf eru notuð samhliða REZOLSTA.
<b>BARKSTERAR</b>		
Barksterar sem umbreytast aðallega fyrir tilstilli CYP3A (þ.m.t. betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon).	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara barkstera. (CYP3A hömlun)	Samhliðanotkun REZOLSTA og barkstera (allar íkomuleiðir) sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A geta aukið hættu á altækum barksteraáhrifum, þ.m.t. Cushings heilkenni og nýrnahettubælingu.  Samhliðanotkun er ekki ráðlögð með barksterum sem umbreytast fyrir tilstilli CYP3A nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn sé meiri en áhættan, en þá þarf að fylgjast með hvort sjúklingurinn verður fyrir altækum áhrifum barkstera.  Íhuga skal notkun annarra barkstera sem eru síður háðir umbroti CYP3A t.d. beclometason, einkum ef um langtímanotkun er að ræða.
Dexametason (til altækra verkunar)	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að (altækt) dexametason minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun)	Gæta skal varúðar við notkun dexametasons til altækra verkunar samhliða REZOLSTA.
<b>ENDOTHELIN VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Bosentan	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að bosentan minnki plasmabéttni darunavirs og/eða cobicistats. (CYP3A virkjun) Búast má við að REZOLSTA auki plasmabéttni bosentans. (CYP3A hömlun)	Samhliða notkun REZOLSTA og bosentans er ekki ráðlögð.
<b>ANDVEIRULYF SEM VERKA BEINT Á LIFRARBÓLGU C VEIRU (HCV)</b>		
<b>NS3-4A hemlar</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Byggt á fræðilegum athugunum getur REZOLSTA aukið útsetninguna fyrir grazopreviri. (OATP1B og CYP3A hömlun)	Ekki má nota REZOLSTA samhliða elbasviri/grazopreviri (sjá kafla 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Byggt á fræðilegum athugunum getur REZOLSTA aukið útsetningu fyrir glecapreviri og pibrentasviri. (P-gp, BCRP og/eða OATP1B/3 hömlun)	Ekki er mælt með samhliða notkun REZOLSTA og glecaprevirs/pibrentasvirs.

<b>HMG CO-A REDÚKTASAHEMLAR</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg einu sinni á sólarhring): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatin C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatin (10 mg einu sinni á sólarhring): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatin C <sub>min</sub> ND  Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni fluvastatins, pitavastatins, pravastatins, lovastatins og simvastatins. (CYP3A hömlun og/eða flutningur)	Samhliða notkun HMG-CoA redúktasahemils ásamt REZOLSTA getur aukið plasmabéttni blóðfitulækkandi lyfjanna sem getur leitt til aukaverkana eins og vöðvakvilla.  Þegar óskað er eftir samhliða notkun HMG-CoA redúktasahemla ásamt REZOLSTA er ráðlegt að byrja með minnsta skammt og auka skammtinn smám saman þar til tilætluð klínísk verkun næst samhliða því sem fylgst er með öryggi við notkun lyfsins.
Lovastatin Simvastatin		Ekki má nota REZOLSTA samhliða lovastatini og simvastatini (sjá kafla 4.3).
<b>ÖNNUR BLÓDFITULÆKKANDI LYF</b>		
Lomitapid	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki útsetningu fyrir lomitapidi við samhliðagjöf. (CYP3A hömlun)	Má ekki gefa samhliða (sjá kafla 4.3)
<b>H<sub>2</sub>-VIÐTAKABLOKKAR</b>		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Byggt á fræðilegum athugunum er ekki búist við milliverkunum í tengslum við verkunarmáta.	Nota má REZOLSTA samhliða H <sub>2</sub> -viðtakablokkum án þess að breyta þurfi skömmtum.
<b>ÓNÆMISBÆLANDI LYF</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara ónæmisbælandi lyfja. (CYP3A hömlun)	Þegar þessi lyf eru notuð samhliða verður að fylgjast með þéttni ónæmisbælandi lyfsins.  Ekki er mælt með samhliða notkun everolimus og REZOLSTA.
<b>BETA-VIRK INNÖNDUNARLYF</b>		
Salmeterol	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni salmeterols. (CYP3A hömlun)	Ekki er mælt með samhliðagjöf salmeterols og REZOLSTA. Samsetningin getur aukið hættuna á aukaverkunum af völdum salmeterols á hjarta og æðakerfi, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og gúlshraðtakti.
<b>VERKJALYF SEM ERU ÁVANA- OG FÍKNILYF/MEDFERÐ VIÐ ÁVANBINDINGU ÓPÍÓÍDA</b>		
Buprenorphin/naloxon	Byggt á fræðilegum athugunum má búast við að REZOLSTA auki plasmabéttni buprenorphins og/eða norbuprenorphins.	Hugsanlega er ekki þörf á skammtabreytingum fyrir buprenorphin þegar það er gefið samhliða REZOLSTA en mælt er með nánu klínísku eftirliti m.t.t. einkenna ópíóídeitrunar.

Metadon	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni metadons.  Með ritonavir-örvuðu darunaviri sást lítil minnkun á plasmabéttni metadons. Frekari upplýsingar má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs.	Ekki er reiknað með að stilla þurfi skammt metadons af þegar samhliða notkun REZOLSTA hefst. Mælt er með klínísku eftirliti vegna þess að hugsanlega þarf að stilla viðhaldsmeðferð af hjá sumum sjúklingum.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Byggt á fræðilegum athugunum getur REZOLSTA aukið plasmabéttni þessara verkjalyfja. (CYP2D6 og/eða CYP3A hömlun)	Mælt er með klínísku eftirliti þegar REZOLSTA er gefið samhliða þessum verkjalyfjum.
<b>GETNADARVARNALYF SEM INNIHALDA ESTRÓGEN</b>		
Drospirenon (3 mg einu sinni á sólarhring)  Etinylestradiol (0,02 mg einu sinni á sólarhring)  Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenon C <sub>min</sub> ND  etinylestradiol AUC ↓ 30% etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% etinylestradiol C <sub>min</sub> ND  Byggt á fræðilegum athugunum getur REZOLSTA breytt plasmabéttni noretindrons. (CYP3A hömlun, UGT/SULT virkjun)	Mælt er með annarri eða viðbótar-getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf, sem grundvallast á estrogenu, eru notuð samhliða REZOLSTA. Sjúklingar sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum, eiga að vera undir eftirliti læknis með tilliti til einkenna estrogenskorts. Þegar REZOLSTA er gefið samhliða lyfi sem inniheldur drospirenon er klínískt eftirlit ráðlagt vegna hugsanlegrar blóðkalíumhækkunar.
<b>ÓPÍÓÍÐA-BLOKKI</b>		
Naloxegol	Ekki rannsakað.	Ekki má nota REZOLSTA samhliða naloxegoli.
<b>FOSFODIESTERASA, GERÐ 5 (PDE-5) HEMLAR</b>		
Meðferð við rístruflunum Sildenafil Tadalafil Vardenafil   Avanafil	Byggt á fræðilegum athugunum er búist við að REZOLSTA auki plasmabéttni þessara PDE-5 hemla. (CYP3A hömlun)	Gæta skal varúðar við samhliða notkun PDE-5 hemla til meðhöndlunar á rístruflunum samhliða REZOLSTA. Ef ábending er fyrir notkun REZOLSTA samhliða sildenafili, vardenafili eða tadalafil, er mælt með notkun staks skammts sildenafilis sem ekki er stærri en 25 mg á 48 klst., staks skammts vardenafils sem ekki er stærri en 2,5 mg á 72 klst. eða staks skammts af tadalafil sem ekki er stærri en 10 mg á 72 klst.  Ekki má nota avanafil samhliða REZOLSTA (sjá kafla 4.3).





## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Ekki hafa verið gerðar neinar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á notkun darunavirs eða cobicistats hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir benda ekki til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Meðferð með darunaviri/cobicistati 800/150 mg á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri (sjá kafla 5.2) sem getur tengst aukinni hættu á meðferðarbresti og aukinni hættu á smiti HIV sýkingar til barns. Ekki skal hefja meðferð með REZOLSTA á meðgöngu og skipta skal yfir á aðra meðferð hjá konum sem verða þungaðar meðan á meðferð með REZOLSTA stendur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort darunavir eða cobicistat skiljast út í brjóstamjólk. Rannsóknir á rottum hafa sýnt fram á að darunavir skilst út í mjólk og við stóra skammta (1.000 mg/kg/sólarhring) komu fram eitruverkanir hjá afkvæminu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á að cobicistat skilst út í mjólk. Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá brjóstmylkingum, skal ráðleggja konum að gefa ekki brjóst séu þær í meðferð með REZOLSTA.

Til að koma í veg fyrir að HIV-smit berist til barnsins er mælt með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti.

### Frjósemi

Ekki liggja fyrir neinar upplýsingar um áhrif darunavirs eða cobicistats á frjósemi hjá mönnum. Engin áhrif komu fram á mökun eða frjósemi hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Samkvæmt dýrarrannsóknum er ekki búist við neinum áhrifum REZOLSTA á mökun og frjósemi.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

REZOLSTA getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli hjá sumum sjúklingsum í meðferð með darunaviri ásamt cobicistati og skal hafa það í huga þegar hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla er metin.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingar REZOLSTA byggjast á tiltækum klínískum gögnum um darunavir sem er örvað með annaðhvort cobicistati eða ritonaviri, um cobicistat og upplýsingum eftir markaðssetningu darunavirs/ritonavirs.

Þar sem REZOLSTA inniheldur darunavir og cobicistat, má búast við aukaverkunum sem tengjast hvoru efnasambandi fyrir sig.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í sameinuðum niðurstöðum frá III. stigs rannsókninni GS-US-216-130 og REZOLSTA hópnum í III. stigs rannsókninni TMC114FD2HTX3001 voru niðurgangur (23%), ógleði (17%), útbrot (13%) og höfuðverkur (10%). Alvarlegar aukaverkanir voru sykursýki, (lyfja) ofnæmi, heilkenni endurvirkjunar ónæmis, útbrot, Stevens-Johnson heilkenni og uppköst. Allar þessar alvarlegu aukaverkanir komu fyrir hjá einum (0,1%) einstaklingi nema útbrot sem komu fyrir hjá 4 (0,6%) einstaklingum.

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í klínísku þróunaráætluninni með darunaviri/ritonaviri og eftir markaðssetningu (spontaneous reports) eru niðurgangur, ógleði, útbrot, höfuðverkur og

uppköst. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar eru bráð nýrnabilun, hjartadrep, heilkenni endurvirkjunar ónæmis, blóðflagnafæð, beindrep, niðurgangur, lifrabólga og hækkaður líkamshiti.

Í greiningu upplýsinga eftir 96 vikna meðferð var öryggi darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð svipað því sem sést með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð að undanskilinni ógleði sem var algengari hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð. Ógleðin var væg.

#### Listi yfir aukaverkanir á töfluformi

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

#### Aukaverkanir með darunaviri/cobicistati hjá fullorðnum sjúklingum

MedDRA flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	Aukaverkun
<i>Ónæmiskerfi</i>	
Algengar	(lyfja) ofnæmi
Sjaldgæfar	heilkenni endurvirkjunar ónæmis
<i>Efnaskipti og næring</i>	
Algengar	lystarleysi, blóðkólesterólhækkun, blóðþríglýseríðhækkun
Sjaldgæfar	sykursýki, blóðfituröskun, blóðsykurshækkun, blóðfituhækkun
<i>Geðræn vandamál</i>	
Algengar	óeðlilegir draumar
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar	höfuðverkur
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar	niðurgangur, ógleði
Algengar	uppköst, kviðverkir, uppþemba, meltingartruflun, vindgangur
Sjaldgæfar	bráð brisbólga, hækkun brisensíma
<i>Lifur og gall</i>	
Algengar	hækkuð gildi lifrarendíma
Sjaldgæfar	lifrabólga*, frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis)*
<i>Húð og undirhúð</i>	
Mjög algengar	útbrot (þ.m.t. blettótt, dröfnuörðu-, örðu- og roðapotsútbrot, kláðaútbrot, almenn útbrot og ofnæmishúðbólga)
Algengar	kláði
Sjaldgæfar	Stevens-Johnson heilkenni#, ofnæmisbjúgur, ofsakláði

Mjög sjaldgæfar	lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og altækum einkennum*
Tíðni ekki þekkt	eitrunardreplos húðþekju*, bráð, dreifð húðútbrot með vilsublöðrum*
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>	
Algengar	vöðvaþrautir
Sjaldgæfar	beindrep*
<i>Nýru og þvagsfæri</i>	
Mjög sjaldgæfar	nýrnakvilli af völdum kristalla*§
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>	
Sjaldgæfar	brjóstastækkun hjá körlum*
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar	Þreyta, þróttleysi
<i>Rannsóknaniðurstöður</i>	
Algengar	blóðkreatínínhækkun

\* Ekki hefur verið greint frá þessum aukaverkunum í klínískum rannsóknum með darunaviri/cobicistati en þær hafa komið fram við meðferð með darunaviri/ritonaviri og gætu því einnig komið fram með darunaviri/cobicistati.

# Þegar einnig var tekið tillit til niðurstaðna úr klínískri rannsókn á DRV/COBI/emtricitabini/tenofovir alafenamídi, var mjög sjaldgæft að Stevens-Johnson heilkenni kæmi fram (há 1 af 2.551 einstaklingi) sem er í samræmi við DRV/rtv klínísku rannsóknaráætlunina (sjá Alvarleg húðviðbrögð í kafla 4.4).

§ Aukaverkunin kom fram eftir markaðssetningu. Samkvæmt leiðbeiningum um Samantekt á eiginleikum lyfs (endurskoðuð útgáfa 2, september 2009) var tíðni þessarar aukaverkunar eftir markaðssetningu ákvörðuð með því að nota þrenningarregluna (rule of 3).

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### *Útbrot*

Í klínískum rannsóknum með darunaviri/ritonaviri og darunaviri/cobicistati voru útbrot að mestu væg eða í meðallagi mikil og komu oft fram á fyrstu fjórum vikum meðferðar en hjöðnuðu við áframhaldandi lyfjagjöf (sjá kafla 4.4). Sameinaðar niðurstöður úr einarman rannsókn á 800 mg darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg cobicistati einu sinni á sólarhring og öðrum andretróveirulyfjum og frá einum hópi rannsóknar þar sem REZOLSTA 800/150 mg var gefið einu sinni á sólarhring ásamt öðrum andretróveirulyfjum, sýndu að 1,9% sjúklinga hættu meðferð vegna útbrot.

### *Efnaskipta breytur*

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

### *Vandamál í stoðkerfi*

Greint hefur verið frá auknu CPK, vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun HIV próteasahemla, einkum í samsetningum með núkleósíð bakritahemlum.

Greint hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

### *Heilkenni endurvirkjunnar ónæmis*

Hjá HIV sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið tilkynnt um sjálfsofnæmissjúkdóma (eins og Graves sjúkdóm og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Hins vegar er breytilegt hvenær þeir koma fram og geta slík tilfelli komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

### *Blæðingar hjá sjúklingum með dreyrasyki*

Greint hefur verið frá auknum sjálfsprottum blæðingum hjá sjúklingum með dreyrasyki sem eru í meðferð með andretróveiru próteasahemlum (sjá kafla 4.4).

### *Minnkun í áætlaðri úthreinsun kreatínins*

Sýnt hefur verið fram á að cobicistat minnkar áætlaða kreatínínúthreinsun vegna hömlunar á nýrnapipluseytingu kreatínins. Aukning kreatínins í sermi vegna hamlandi áhrifa cobicistats fer yfirleitt ekki yfir 0,4 mg/dl.

Áhrif cobicistats á kreatínín í sermi voru rannsökuð í I. stigs rannsókn hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR  $\geq$  80 ml/mín, n = 12) og væga til í meðallagi væga skerta nýrnastarfsemi (eGFR:50-79 ml/mín, n = 18). Breyting áætlaðs gaukulsíunarhraða sem reiknaður var eftir Cockcroft-Gault aðferð (eGFR<sub>CG</sub>) frá upphafsgildi kom fram innan 7 daga frá upphafi meðferðar með cobicistati 150 mg meðal sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (-9,9  $\pm$  13,1 ml/mín) og væga til í meðallagi væga skerta nýrnastarfsemi (-11,9  $\pm$  7,0 ml/mín). Þessi minnkun á eGFR<sub>CG</sub> gekk til baka eftir að notkun cobicistats var stöðvuð og hafði ekki áhrif á raunverulegan gaukulsíunarhraða sem ákvarðaður var með úthreinsun könnunarlyfsins iohexols.

Samkvæmt einarma III. stigs rannsókn (GS-US-216-130) kom fram minnkun á eGFR<sub>CG</sub> í viku 2 sem hélst stöðug út viku 48. Meðalbreyting eGFR<sub>CG</sub> frá upphafsgildi var -9,6 ml/mín. í viku 2 og -9,6 ml/mín. í viku 48. Hjá REZOLSTA hópnum í III. stigs rannsókninni TMC114FD2HTX3001 var meðalbreyting eGFR<sub>CG</sub> frá upphafsgildi -11,1 ml/mín. í viku 48 og meðalbreyting eGFR<sub>cystatin C</sub> frá upphafsgildi var +2,9 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup> í viku 48.

Varðandi frekari upplýsingar skal skoða samantekt á eiginleikum cobicistats.

### Börn

Öryggi einstakra innihaldsefna REZOLSTA var metið í klínísku rannsókninni GS-US-216-0128 hjá unglingum á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára sem vógu a.m.k. 40 kg (sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð, veirufræðilega bældir, N = 7). Öryggisgreiningar á þessari rannsókn á unglingum sýndu ekki fram á nýjar öryggisupplýsingar fram yfir þær öryggisupplýsingar sem þekktar eru fyrir darunavir og cobicistat hjá fullorðnum.

### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun REZOLSTA hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða lifrabólgu C veiru. Meðal 1.968 sjúklinga sem áður höfðu fengið meðferð, sem fengu darunavir, ásamt ritonaviri 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, voru 236 sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B eða C. Sjúklingar sem einnig voru sýktir af lifrabólgu voru líklegri til að vera með eða fá hækkun á lifrartransamínösum en þeir sem ekki voru sýktir af lifrabólguveiru (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

## **4.9 Ofskömmtun**

Reynsla af bráðri ofskömmtun hjá mönnum með REZOLSTA eða darunaviri samhliða cobicistati er takmörkuð. Heilbrigðir sjálfbóðaliðar hafa fengið allt að 3.200 mg staka skammta af darunaviri einu sér, í lausn til inntöku og allt að 1.600 mg af darunaviri í samsetningu með ritonaviri, í töfluforni, án óæskilegra einkenna.

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun með REZOLSTA. Meðferð við ofskömmun með REZOLSTA byggist á almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins. Vegna þess að darunavir og cobicistat eru mikið próteinbundin er ólíklegt að skilun komi að gagni við að fjarlægja virku efnin.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á HIV sýkingum, blöndur, ATC-flokkur: J05AR14

#### Verkunarháttur

Darunavir hamlar tvíliðumyndun og hvetjandi virkni HIV-1 próteasa ( $K_D = 4,5 \times 10^{-12}$  M). Það hindrar með sértækum hætti klofnun HIV umritaðra Gag-Pol fjölpróteina í veirusýktum frumum, og kemur þannig í veg fyrir myndun þroskaðra veiruagna sem geta sýkt aðrar frumur.

Cobicistat er verkunarháður hemill cýtókróm P450 af undirflokknum CYP3A. Hömlun umbrota cobicistats fyrir tilstilli CYP3A eykur altæka útsetningu fyrir CYP3A hvarfefnum eins og darunaviri, þar sem aðgengi er takmarkað og helmingunartími styttest vegna umbrota sem háð eru CYP3A.

#### Veirueyðandi verkun *in vitro*

Darunavir er virkt gegn rannsóknarstofustofnum og klínískum stofnum HIV-1 og rannsóknarstofustofnum HIV-2 í bráðsýktum T-frumulínum, einkjarna frumum úr útæðablóði manna og einkjörnungum/átfrumum úr mönnum, með miðgildi  $EC_{50}$  á bilinu 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir hefur veirueyðandi verkun *in vitro* gegn breiðum flokki HIV-1 úr hópi M (A, B, C, D, E, F, G) og upprunalegum stofnum úr hópi O, með  $EC_{50}$  gildi á bilinu frá < 0,1 til 4,3 nM. Þessi  $EC_{50}$  gildi eru vel undir þéttibilinu 87  $\mu$ M til > 100  $\mu$ M, sem hefur eiturverkanir á 50% frumna.

Cobicistat hefur ekki greinanlega veiruhamlandi verkun gegn HIV-1 og vinnur ekki gegn veiruhamlandi áhrifum darunavirs.

#### Ónæmi

*In vitro* val á darunavir-ónæmum veirum af villigerð HIV-1 tók langan tíma (> 3 ár). Veirurnar sem voru valdar gátu ekki fjölgað sér ef þéttni darunavirs fór yfir 400 nM. Veirur sem valdar voru við þessi skilyrði og sýndu minnkað næmi fyrir darunaviri (á bilinu: 23-50 falt) innihéldu 2 til 4 aminosýruútskiptingar (substitutions) í próteasageninu. Ekki var hægt að skýra minnkað næmi veira fyrir darunaviri í valrannsókninni með þessum próteasastökkbreytingum.

Upplýsingar um ónæmi REZOLSTA tengjast darunaviri. Cobicistat velur ekki HIV veirur sem eru ónæmar vegna stökkbreytinga, vegna skorts á veirueyðandi verkun. Til stuðnings upplýsingum um ónæmi REZOLSTA eru tvær III. stigs rannsóknir á darunaviri/ritonaviri hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (ARTEMIS) og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður (ODIN) og greining gagna úr viku 48 úr rannsókn GS-US-216-130 hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð og sjúklingum sem höfðu fengið meðferð áður.

Lágt hlutfall sjúklunga þróaði með sér ónæma HIV-1 veiru af þeim sjúklingum sem ekki höfðu fengið andretróveirumeðferð áður, og fengu í fyrsta skipti REZOLSTA eða darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum, og þeim sjúklingum sem höfðu fengið andretróveirumeðferð áður án darunavir RAM stökkbreytinga og fengu REZOLSTA eða darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring samhliða öðrum andretróveirulyfjum. Taflan hér á eftir sýnir þróun HIV-1 próteasastökkbreytingar og ónæmi fyrir HIV próteasahemlum hjá

sjúklingum með veirufræðilegan meðferðarrest við endapunkt í GS-US-216-130, ARTEMIS og ODIN rannsóknum.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður með darunaviri/cobicistati 800/150 mg einu sinni á sólarhr. N = 295	Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður með darunaviri/cobicistati 800/150 mg einu sinni á sólarhr. N = 18	Sjúklingar sem ekki höfðu fengið meðferð áður með darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhr. N = 343	Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður með darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhr. N = 294	Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð áður með darunaviri/ritonaviri 600/100 mg tvisvar á sólarhr. N = 296
Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarrest með stökkbreytingar <sup>c</sup> við endapunkt, n/N					
Frumkomnar (meiriháttar) próteasahemla-stökkbreytingar	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Próteasahemla RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Fjöldi sjúklinga með veirufræðilegan meðferðarrest og gögn um svipgerðir sem sýna ónæmi gegn próteasahemlum við endapunkt samanborið við upphafsgildi <sup>d</sup> , n/N					
HIV					
próteasahemlar					
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> Veirufræðilegur meðferðarrestur, sem var valinn fyrir ónæmisprófanir, var skilgreindur sem: meðferðin virkaði aldrei: HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> lækkun frá upphafsgildi og ≥ 50 eintök/ml í viku 8, staðfest í næstu skoðun; veirumagn jókst á ný: HIV-1 RNA < 50 eintök/ml og í kjölfarið staðfest HIV-1 RNA í ≥ 400 eintök/ml eða staðfest > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA hækkun frá lægsta gildi; meðferð hætt við HIV 1 RNA ≥ 400 eintök/ml við seinustu skoðun

<sup>b</sup> Veirufræðilegur meðferðarrestur byggður á TLOVR algrím, sem útilokar meðferðarrest sem er ekki vegna veirumagns aukningar (HIV-1 RNA > 50 eintök/ml)

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

<sup>d</sup> Svipgerðir voru ekki tiltækar við upphafsgildi í GS-US-216-130

### Krossónæmi

Við veirufræðilegan meðferðarrest í rannsókn GS-US-216-130 kom krossónæmi við aðra HIV próteasahemla ekki fram. Sjá töflu hér að ofan varðandi upplýsingar um ARTEMIS og ODIN.

### Klínískar niðurstöður

Andretróveiruáhrif REZOLSTA eru vegna darunavirs. Sýnt hefur verið fram á virkni cobicistats sem er vegna jákvæðra áhrifa á lyfjahvörf darunavirs í rannsóknum á lyfjahvörfum. Í þessum lyfthvarfarannsóknum var útsetning fyrir darunaviri 800 mg sem var örvað með cobicistati 150 mg í samræmi við það sem sást þegar það var örvað með ritonaviri 100 mg. Darunavir sem hluti af REZOLSTA er jafngilt darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt cobicistati 150 mg einu sinni á sólarhring þegar þau eru gefin sem tvö aðskilin lyf (sjá kafla 5.2).

Staðfesting á verkun REZOLSTA einu sinni á sólarhring er byggð á greiningu eftir 48 vikur úr rannsókn GS-US-216-130 hjá sjúklingum með og án reynslu af meðferð með andretróveirulyfjum, rannsókn TMC114FD2HTX3001 hjá sjúklingum án reynslu af meðferð með andretróveirulyfjum og tveimur III. stigs rannsóknum ARTEMIS og ODIN sem gerðar voru með darunaviri/ritonaviri

800/100 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum án reynslu af meðferð með andretróveirulyfjum og með reynslu af meðferð með andretróveirulyfjum, talið í þeirri röð.

#### Lýsing á klínískum rannsóknum á REZOLSTA hjá fullorðnum

*Verkun darunavirs 800 mg einu sinni á sólarhring, ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum og sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

GS-US-216-130 er einarma, opin, III. stigs rannsókn þar sem lyfjahlvörf, öryggi, þol og verkun darunavirs ásamt cobicistati er metið hjá 313 fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu (295 sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 18 sem höfðu fengið meðferð áður). Sjúklingarnir fengu 800 mg af darunaviri einu sinni á sólarhring ásamt 150 mg af cobicistati einu sinni á sólarhring og bakgrunnsmeðferð tveggja virkra nukleósíðbakritahemla sem valin var af rannsóknarlækni.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði um þátttöku í rannsókninni voru með arfgerðarónæmi sem kom fram við skimun sem sýndi engar darunavir RAM stökkbreytingar og HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  eintök/ml í plasma. Taflan hér á eftir sýnir greiningu á verkun eftir 48 vikna meðferð í GS-US-216-130 rannsókninni:

<i>Niðurstöður í viku 48</i>	GS-US-216-130		
	Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR N = 295	Sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR N = 18	Allir þátttakendur darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
meðalgildi HIV-1 RNA log breytingar frá upphafsgildi (log <sub>10</sub> eintök/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Meðalbreyting CD4+ frumtalningar frá upphafsgildi <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Síðasta mat sem fór fram

*Verkun darunavirs/cobicistats í fастri skammtasamsetningu 800/150 mg einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum*

TMC114FD2HTX3001 er slembiröðuð, tvíblind III. stigs samanburðarrannsókn með virku lyfi til að meta verkun og öryggi darunavirs/cobicistats/emtricitabins/tenofovir alafenamids samanborið við darunavir/cobicistat í fастri skammtasamsetningu + emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat. Í meðferðarhópnum sem fékk darunavir/cobicistat í fастri skammtasamsetningu voru 363 fullorðnir HIV-1 sýktir sjúklingar, sem ekki höfðu fengið meðferð áður, meðhöndlaðir.

HIV-1 sýktir sjúklingar sem uppfylltu skilyrði um þátttöku í rannsókninni voru með HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  eintök/ml í plasma. Taflan hér á eftir sýnir upplýsingar um verkun í viku 48 hjá hópnum sem fékk darunavir/cobicistat í TMC114FD2HTX3001 rannsókninni:

<i>Niðurstöður í viku 48</i>	TMC114FD2HTX3001 (darunavir/cobicistat hópurinn)
	Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður darunavir/cobicistat 800/150 mg einu sinni á sólarhring + emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat N = 363
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	321 (88,4%)
Veirufræðilegur meðferðarrestur <sup>a</sup>	12 (3,3%)
Engar veirufræðilegar upplýsingar á tilskildum tíma í viku 48 <sup>a</sup>	30 (8,3%)
Meðalbreyting CD4+ frumtalningar frá upphafsgildi <sup>b</sup>	+173,8



<sup>a</sup> Gildi samkvæmt Snapshot algrím

<sup>b</sup> Gildi fyrir þá sem ekki ljúka meðferð telst meðferðarbrestur: breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlok

### Lýsing á klínískum rannsóknum á darunavir/ritonavir hjá fullorðnum

Verkun darunavirs 800 mg einu sinni á sólarhring gefið samhliða 100 mg ritonavir einu sinni á sólarhring hjá sjúklingum sem ekki hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum Staðfesting á verkun darunavirs/ritonavirs 800/100 mg einu sinni á sólarhring byggist á greiningu á upplýsingum eftir 192 vikna meðferð í slembiröðuðu, opnu III. stigs samanburðarrannsókninni ARTEMIS hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem ekki hafa áður fengið andretróveirumeðferð, þar sem darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við lopinavir/ritonavir 800/200 mg á sólarhring (gefið annaðhvort tvisvar eða einu sinni á sólarhring). Báðir meðferðarhóparnir fengu fasta bakgrunnsmeðferð sem samanstóð af tenofovir disoproxil fumarati 300 mg einu sinni á sólarhring og emtricitabini 200 mg einu sinni á sólarhring.

Taflan hér á eftir sýnir upplýsingar um verkun úr greiningu eftir 48 vikur og 96 vikur í ARTEMIS rannsókninni:

ARTEMIS						
Niðurstöður	Vika 48 <sup>a</sup>			Vika 96 <sup>b</sup>		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg á sólarhring N = 346	Munur milli meðferða (95% CI fyrir mun)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg á sólarhring N = 346	Munur milli meðferða (95% CI fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>c</sup> Allir sjúklingar	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>
Upphafsgildi 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>
Upphafsgildi 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>
Upphafsgildi CD4+ frum- talingar < 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>
Upphafsgildi CD4+ frum- talingar ≥ 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>
Breyting á miðgildi CD4+ frumtalingar frá upphafsgildi (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 48 vikur

<sup>b</sup> Upplýsingar byggjast á greiningu eftir 96 vikur

<sup>c</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>d</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>e</sup> Gildi fyrir þá sem ekki ljúka meðferð telst meðferðarbrestur: breyting reiknast sem 0 hjá þeim sem hafa hætt fyrir rannsóknarlok

Sýnt var fram á sambærilega veirusvörun (non-inferiority) af darunavir/ritonavir meðferðinni, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi < 50 eintök/ml (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%), bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations) í 48 vikna greiningunni. Þessar niðurstöður voru staðfestar í greiningu á upplýsingum

eftir 96 vikna meðferð í ARTEMIS rannsókninni. Þessar niðurstöður héldust í 192 vikna meðferð í ARTEMIS rannsókninni.

*Verkun darunavir 800 mg einu sinni á sólarhring ásamt 100 mg af ritonaviri einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með andretróveirulyffum*

**ODIN** er slembiröðuð, opin III. stigs samanburðarrannsókn þar sem darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring var borið saman við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring hjá HIV-1 sýktum sjúklingum sem höfðu áður fengið andretróveirumeðferð, sem við rannsókn á arfgerðarónæmi við skimun voru ekki með darunavir RAM stökkbreytingar (þ.e. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) og HIV-1 RNA > 1.000 eintök/ml. Greining á verkun grundvallast á 48 vikna meðferð (sjá töflu hér fyrir neðan). Báðir armar rannsóknarinnar notuðu bestu bakgrunnsmeðferð (optimised background regimen (OBR)) sem samanstóð af  $\geq 2$  nukleósíð bakritahemlum (NRTI).

ODIN			
Niðurstöður	Vika 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring + OBR N = 296	Munur milli meðferða (95% öryggismörk fyrir mun)
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Upphafsgildi HIV-1 RNA (eintök/ml)			
< 100.000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100.000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 <sup>6</sup> /l)			
$\geq 100$	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 setraðarþyrping			
Tegund B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tegund AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tegund C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Aðrar <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Meðalbreyting frá upphafsgildi CD4+ frumutalningar (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Gildi samkvæmt TLOVR algrím

<sup>b</sup> Nálgun byggð á normaldreifingu á mismun í % svörunar

<sup>c</sup> Setraðarþyrpingar (clades) A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF og CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Munur á meðaltali

<sup>e</sup> Síðasta mat sem fór fram

Í viku 48 var sýnt fram á að veirusvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með plasma HIV-1 RNA gildi < 50 eintök/ml, með darunavir/ritonavir 800/100 mg einu sinni á sólarhring, var sambærileg (non-inferiority) (ákvarðað var fyrirfram að mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) væru 12%) samanborið við darunavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring, bæði fyrir greiningu samkvæmt meðferðaráætlun (Intent-To-Treat population) og samkvæmt rannsóknaráætlun (On Protocol populations).

REZOLSTA á ekki að nota hjá sjúklingum sem eru með eina eða fleiri stökkbreytingar sem tengjast darunavir ónæmi (DRV-RAM) eða HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  eintök/ml eða CD4+ frumutalningu < 100 frumur x 10<sup>6</sup>/l (sjá kafla 4.2 og 4.4). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um sjúklinga með aðrar HIV-1 setraðarþyrpingar en B.

## Börn

Notkun REZOLSTA hjá sjúklingum á unglingsaldri frá 12 ára til yngri en 18 ára og sem vega a.m.k. 40 kg er studd af rannsóknum á fullorðnum og rannsókn GS-US-216-0128 á unglingsum með HIV-1

sýkingu þar sem innihaldsefni REZOLSTA voru metin. Frekari upplýsingar til stuðnings má finna í samantekt á eiginleikum darunavirs og cobicistats.

Í opnu II./III. stigs rannsókninni GS-US-216-0128 voru verkun, öryggi og lyfjahvörf darunavirs 800 mg og cobicistats 150 mg (gefin sem sitt hvor taflan) og a.m.k. 2 núkleósíð-bakritahemla (NRTI) metin hjá 7 HIV-1 sýktum unglingum sem áður höfðu fengið meðferð og voru veirufræðilega bældir (sjá kafla 5.2). Sjúklingar voru á stöðugri andretróveirumeðferð (í a.m.k. 3 mánuði) sem samanstóð af darunaviri sem var gefið með ritonaviri ásamt 2 NRTI. Skipt var úr ritonaviri í cobicistat 150 mg einu sinni á sólarhring og sjúklingarnir héldu áfram að fá darunavir (N = 7) og 2 NRTI.

<b>Veirufræðlegar niðurstöður í viku 48 hjá unglingum sem hafa áður fengið andretróveiru-meðferð og eru veirufræðilega bældir</b>	
<b>GS-US-216-0128</b>	
<b>Niðurstöður í viku 48</b>	<b>Darunavir/cobicistat + a.m.k. 2 NRTI (N = 7)</b>
HIV-1 RNA < 50 eintök/ml skv. Snapshot nálgun FDA	85,7% (6)
Miðgildisbreyting CD4+ í prósentum frá upphafsgildi <sup>a</sup>	-6,1%
Miðgildisbreyting CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi <sup>a</sup>	-342 frumur/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Enginn tilreikningur (aðeins rannsóknargildi).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á REZOLSTA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við HIV-1 sýkingu.

## 5.2 Lyfjahvörf

Í rannsókn á aðgengi var útsetning fyrir darunaviri sambærileg hjá REZOLSTA og darunaviri/ritonaviri 800/100 mg einu sinni á sólarhring við jafnvægi og eftir fæðuneyslu hjá heilbrigðum einstaklingum. Jafngildi REZOLSTA og darunavirs/cobicistats 800/150 mg gefin samhliða sem stakir þættir var staðfest hjá heilbrigðum einstaklingum bæði með mat og fastandi.

### Frásög

#### *Darunavir*

Aðgengi staks 600 mg skammts af darunaviri einu sér eftir inntöku er u.þ.b. 37%.

Darunavir frásogaðist hratt eftir inntöku REZOLSTA hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hámarks plasmabéttni darunavirs þar sem cobicistat er einnig til staðar næst yfirleitt innan 3 til 4,5 klst. Eftir inntöku REZOLSTA hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum náðist hámarksbéttni cobicistats í plasma 2 til 5 klst. eftir gjöf.

Þegar darunavir er gefið með fæðu er hlutfallsleg útsetning þess 1,7 sinnum meiri en þegar það er tekið án fæðu. Því skal taka REZOLSTA töflur með mat. Mismunandi fæðutegundir hafa ekki áhrif á útsetningu fyrir REZOLSTA.

### Dreifing

#### *Darunavir*

Darunavir er um það bil 95% bundið plasmapróteinum. Darunavir binst aðallega við  $\alpha_1$ -sýruglykó-prótein í plasma.

Eftir gjöf í bláæð er dreifingarrúmmál darunavirs eins sér  $88,1 \pm 59,0$  l (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) og jókst í  $131 \pm 49,9$  l (meðaltal  $\pm$  staðalfrávik) þegar 100 mg af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring.

### *Cobicistat*

Cobicistat er 97 til 98% bundið plasmapróteinum manna og meðalhluftfall lyfjapéttni í plasma miðað við blóð er u.þ.b. 2.

### Umbrot

#### *Darunavir*

*In vitro* rannsóknir á lifrarfrymisneti (microsomes) manna (HLM) benda til þess að darunavir verði aðallega fyrir oxunarumbrotum. Darunavir umbrotnar að mestu fyrir tilstilli CYP kerfisins í lifur og nær eingöngu með isoensíminu CYP3A4. <sup>14</sup>C-darunavir rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að meirihluti geislavirkni í plasma eftir stakan 400/100 mg skammt af darunaviri ásamt ritonaviri, var vegna virka efnisins á óbreyttu formi. Að minnsta kosti 3 umbrotsefni af völdum oxunar hafa fundist hjá mönnum og öll sýndu þau verkun sem var að minnsta kosti 10-falt minni en verkun darunavirs gegn villigerð HIV.

#### *Cobicistat*

Cobicistat umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A (meiri háttar)- og CYP2D6 (minni háttar)-miðlaðrar oxunar og undirgengst ekki glúkúroneringu. Eftir inntöku <sup>14</sup>C-cobicistats voru 99% af geislavirkni í plasma óbreytt cobicistat. Lítið magn umbrotsefna sást í þvagi og hægðum en þau stuðla ekki að hemlandi áhrifum cobicistats á CYP3A.

### Brotthvarf

#### *Darunavir*

Eftir 400/100 mg skammt af <sup>14</sup>C-darunaviri ásamt ritonaviri, komu um það bil 79,5% af gefnum skammti af <sup>14</sup>C-darunaviri fram í hægðum og um það bil 13,9% í þvagi. Darunavir á óbreyttu formi var um það bil 41,2% af gefnum skammti í hægðum og 7,7% af gefnum skammti í þvagi. Loka helmingunartími darunavirs var um það bil 15 klst. Þegar það var gefið samhliða ritonaviri. Úthreinsun darunavirs eins sér (150 mg) eftir gjöf í bláæð var 32,8 l/klst. og 5,9 l/klst. ef lítill skammtur af ritonaviri var gefinn samhliða.

#### *Cobicistat*

Eftir inntöku <sup>14</sup>C-cobicistats greindist 86% af skammtinum í hægðum og 8,2% í þvagi. Miðgildi lokahelmingunartíma cobicistats í plasma eftir gjöf REZOLSTA er u.þ.b. 3 til 4 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### Börn

Fyrirliggjandi gögn um lyfjahlvörf einstakra innihaldsefna REZOLSTA gefa til kynna að enginn klínískt marktækur munur sé á milli útsetningar hjá fullorðnum og unglíngum. Auk þess hafa lyfjahlvörf darunavirs 800 mg þegar það er gefið ásamt 150 mg af cobicistati hjá börnum verið rannsökuð hjá 7 unglíngum á aldrinum 12 til yngri en 18 ára, sem vógu a.m.k. 40 kg og fengu darunavir 800 mg samhliða 150 mg af cobicistati í rannsókn GS-US-216-0128. Margfeldismeðaltal útsetningar hjá unglíngum ( $AUC_{tau}$ ) var svipað fyrir darunavir og hækkaði um 19% fyrir cobicistat samanborið við útsetningu hjá fullorðnum sem fengu 800 mg af darunaviri samhliða 150 mg af cobicistati í rannsókn GS-US-216-0130. Munurinn sem kom fram fyrir cobicistat var ekki talinn klínískt marktækur.

	<b>Fullorðnir í rannsókn GS-US-216-0130, vika 24 (viðmið)<sup>a</sup> Meðaltal (%CV) GLSM</b>	<b>Unglingar í rannsókn GS-US-216-0128, dagur 10 (prófun)<sup>b</sup> Meðaltal (%CV) GLSM</b>	<b>GLSM hlutfall (90 % CI) (prófun/viðmið)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	

<b>DRV lyfjahvarfa- breytur</b>			
AUC <sub>tau</sub> (klst.ng/ml) <sup>d</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7.663 (25,1) 7.422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1.311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>COBI lyfjahvarfa- breytur</b>			
AUC <sub>tau</sub> (klst.ng/ml) <sup>d</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa í viku 24 frá þáttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Ítarlegar niðurstöður lyfjahvarfa á degi 10 frá þáttakendum sem fengu DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 fyrir AUC<sub>tau</sub> og C<sub>tau</sub>.

<sup>d</sup> Þéttni fyrir skammt (0 klst.) var notuð sem staðgengill fyrir þéttni eftir 24 klst. í þeim tilgangi að meta AUC<sub>tau</sub> og C<sub>tau</sub> í rannsókn GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N = 57 fyrir GLSM C<sub>tau</sub> í rannsókn GS-US-216-0130 og N = 5 fyrir rannsókn GS-US-216\_0128.

### Aldraðir

#### *Darunavir*

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá öldruðum. Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá HIV sýktum sjúklingum sýndi að ekki er marktækur munur á lyfjahvörfum darunavirs eftir aldri (18-75 ára), þegar þau voru metin hjá HIV sýktum sjúklingum (n = 12, aldur ≥ 65) (sjá kafla 4.4). Einungis takmarkaðar upplýsingar liggja hins vegar fyrir vegna sjúklinga sem eru eldri en 65 ára.

#### *Cobicistat*

Lyfjahvörf cobicistats hafa ekki verið metin að fullu hjá öldruðum (65 ára og eldri).

### Kyn

#### *Darunavir*

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi fram á lítið eitt hærri útsetningu fyrir darunaviri (16,8%) hjá HIV sýktum konum samanborið við karla. Munurinn er ekki klínískt marktækur.

#### *Cobicistat*

Klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum cobicistats milli kynja hefur ekki komið í ljós.

### Skert nýrnastarfsemi

REZOLSTA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

#### *Darunavir*

Niðurstöður úr rannsókn á þungajafnvægi (mass balance) með <sup>14</sup>C-darunaviri ásamt ritonaviri, sýndu að um það bil 7,7% af gefnum skammti darunavirs skiljast út í þvagi á óbreyttu formi.

Þó svo að darunavir hafi ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þá sýndu þýðisgreiningar á lyfjahvörfum ekki marktækan mun á lyfjahvörfum darunavirs hjá HIV sýktum sjúklingum með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (CrCl 30-60 ml/mín, n = 20) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

#### *Cobicistat*

Rannsókn á lyfjahvörfum cobicistats var gerð hjá einstaklingum ósýktum af HIV-1 með verulega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín). Enginn marktækur munur á

lyfjahvörfum cobicistats sást milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðra einstaklinga, sem er í samræmi við litla nýrnaúthreinsun cobicistats.

### Skert lifrarstarfsemi

REZOLSTA hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### Darunavir

Umbrot og brotthvarf darunavirs fer aðallega fram í lifrinni. Í fjölskammta rannsókn á darunavir/ásamt ritonaviri (600/100 mg) tvisvar sinnum á sólarhring, var sýnt fram á að heildarplasmastyrkur darunavirs hjá einstaklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A, n = 8) og í meðallagi (Child-Pugh flokkur B, n = 8) skerta lifrarstarfsemi eru sambærileg við gildin hjá heilbrigðum einstaklingum. Samt sem áður var styrkur óbundins darunavirs u.þ.b. 55% (Child-Pugh flokkur A) hærri annars vegar og 100% (Child-Pugh flokkur B) hærri hins vegar. Klínískt mikilvægi þessarar hækkunar er ekki þekkt, því skal nota darunavir/ritonavir með varúð. Áhrif alvarlega skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf darunavirs hafa ekki enn verið rannsökuð (sjá kafla 4.2, 4.3 og 4.4).

### Cobicistat

Umbrot og brotthvarf cobicistats fer aðallega fram í lifrinni. Rannsókn á lyfjahvörfum cobicistats var gerð hjá einstaklingum ósýktum af HIV-1 með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class B). Klínískt marktækur munur kom ekki fram á lyfjahvörfum cobicistats hjá einstaklingum með í meðallagi skerta lifrarstarfsemi og hjá heilbrigðum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta REZOLSTA hjá sjúklingum með væga til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlegrar skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C) á lyfjahvörf cobicistats hafa ekki verið rannsökuð.

### Samhliða sýking af völdum lifrabólguveiru B og/eða C

Ekki voru fullnægjandi gögn um lyfjahvörf í klínísku rannsóknunum til að ákvarða áhrif lifrabólgu B og/eða C veirusýkingar á lyfjahvörf darunavir og cobicistats (sjá kafla 4.4 og 4.8).

### Meðganga og eftir fæðingu

Meðferð með REZOLSTA á meðgöngu leiðir til lítillar útsetningar fyrir darunaviri. Hjá konum sem fá REZOLSTA á öðrum þriðjungi meðgöngu voru meðalgildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir heildar darunavir hjá sama einstaklingi 49%, 56% og 92% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru gildi  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir heildar darunavir 37%, 50% og 89% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Hlutfall óbundins lyfs minnkaði einnig verulega, m.a. um 90% lækun á  $C_{min}$  gildum. Meginástæða þessarar litlu útsetningar er umtalsverð minnkun á útsetningu fyrir cobicistati vegna meðgöngutengdrar ensímviðkjunar (sjá hér fyrir neðan).

<b>Niðurstöður lyfjahvarfa heildar darunavirs eftir gjöf darunavirs/cobicistats 800/150 mg einu sinni á sólarhring sem hluti af andretróveirumeðferð á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu og eftir fæðingu</b>			
<b>Lyfjahvörf heildar darunavirs (meðaltal ± staðalfrávik)</b>	<b>Annar þriðjungur meðgöngu N = 7</b>	<b>Síðasti þriðjungur meðgöngu N = 6</b>	<b>Eftir fæðingu (6-12 vikur) N = 6</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24klst}$ , ng.klst./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

Útsetningin fyrir cobicistati var minni á meðgöngu, sem hugsanlega leiðir til minni örvunar darunavirs en æskilegt er. Á öðrum þriðjungi meðgöngu voru  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir cobicistat 50%, 63% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu. Á síðasta þriðjungi meðgöngu voru  $C_{max}$ ,  $AUC_{24klst}$  og  $C_{min}$  fyrir cobicistat 27%, 49% og 83% lægri, í sömu röð, samanborið við eftir fæðingu.

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Darunavir

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkunum við útsetningu sem nemur allt að klínískri útsetningu fyrir darunaviri einu sér í músum, rottum og hundum og í samsetningu með ritonaviri í rottum og hundum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá músum, rottum og hundum, komu aðeins fram takmörkuð áhrif af völdum darunavir meðferðar. Í nagdýrum voru aðal marklíffærin skilgreind sem blóðfrumnamyndandi kerfið, blóðstorkukerfið, lifrin og skjaldkirtillinn. Fram kom breytileg en takmörkuð minnkun á mæligildum tengdum rauðum blóðkornum, ásamt aukningu á virkum PTT (partial thromboplastin time).

Breytingar komu fram í lifur (stækkun lifrarþekjufruma, frymisbólumyndun, aukin lifrarendím) og skjaldkirtli (stækkun skjaldkirtils [follicular hypertrophy]). Hjá rottum komu fram lítið eitt aukin áhrif á mæligildi rauðra blóðkorna, lifur og skjaldkirtil og aukin tíðni bandvefsaukningar í Lagerhans eyjunum í brisi (einungis hjá karlkyns rottum) þegar darunavir var notað ásamt ritonaviri, samanborið við meðferð með darunaviri einu sér. Ekki var greint frá neinum alvarlegum eiturverkunum eða marklíffærum í hundum við útsetningu sem jafngilti klínískri útsetningu við ráðlagða skammta.

Í rannsókn sem gerð var á rottum fækkaði gulbúum og hreiðrun mistókst oftar, við skammta sem höfðu eiturverkanir á móður. Að öðru leyti komu ekki fram nein áhrif á mökun eða frjósemi við meðferð með darunaviri í skömmtum sem námu allt að 1.000 mg/kg/sólarhring og gildi útsetningar voru innan við (AUC - 0,5 falt) gildin í mönnum við klínískt ráðlagðan skammt. Upp að sömu skömmtum, kom ekki fram vansköpun í tengslum við notkun darunavirs hjá rottum og kanínum þegar það var notað eitt og sér, né heldur í músum þegar það var notað ásamt ritonaviri. Gildi útsetningar voru lægri en við ráðlagða klíníska skammta hjá mönnum. Í mati sem gert var á þroska rotta fyrir og eftir got olli darunavir, ásamt ritonaviri eða eitt sér, tímabundinni minnkun á þyngdaraukningu afkvæmisins meðan á mjólkurgjöf stóð og smávægileg seinkun varð á því að afkvæmin opnuðu augu og eyru. Darunavir, ásamt ritonaviri, olli fækkun á fjölda unga sem sýndu viðbragðssvörum (startle response) á 15. degi mjólkurgjafar og auknum ungadauða meðan á mjólkurgjöf stóð. Vera má að þessi áhrif séu afleiðing af útsetningu unganna fyrir virka innihaldsefninu, sem þeir fá með mjólkinni, og/eða eiturverkunum á móðurina. Ekki komu fram nein áhrif af völdum darunavirs eins sér eða ásamt ritonaviri, eftir að mjólkurgjöf var hætt. Hjá ungum rottum sem fengu darunavir á allt að 23.-26. degi, kom fram aukin dánartíðni með krömpum hjá sumum dýrum. Á aldrinum 5 til 11 daga var útsetning í plasma, lifur og heila var töluvert hærri en í fullorðnum rottum eftir sambærilega skammta, í mg/kg. Eftir dag 23 eftir got var útsetningin sambærileg og hjá fullorðnum rottum. Aukin útsetning var líklega, a.m.k. að hluta til, vegna þess að ensím sem taka þátt í umbrotum lyfja eru óþroskuð í ungum dýrum. Ekki varð vart við meðferðartengdan dauða ungra rottna sem fengu 1.000 mg/kg skammta af darunaviri (einn skammtur) á degi 26 eftir got eða 500 mg/kg skammta (endurtekinn skammtur) frá degi 23 til 50 eftir got og útsetning og eiturvirkni voru sambærilegar og hjá fullorðnum rottum.

Vegna óvissu um hversu fljótt blóð-heila þröskuldur og lifrarendím myndast á ekki að nota REZOLSTA handa börnum yngri en 3 ára.

Krabbameinsvaldandi áhrif darunavirs sem var gefið í magaslöngu um munn var metið í músum og rottum að 104. viku. Daglegir skammtar af 150, 450 og 1.000 mg/kg voru gefnir músum og 50, 150 og 500 mg/kg skammtar voru gefnir rottum. Skammtaháð aukning nýgengis lifrarfrumukirtilæxla og krabbameina kom fram hjá karlkyns- og kvenkynsdýrum beggja tegunda. Skjaldkirtilsfrumuæxli komu fram hjá karlkyns rottum. Gjöf darunavirs olli ekki tölfraðilega marktækri hækkun nýgengis nokkurra annarra góðkynja eða illkynja æxla í músum eða rottum. Talið er að þau lifrarfrumu- og skjaldkirtilskrabbamein sem komu fram hjá nagdýrum hafi takmarkað gildi fyrir menn. Endurteknar gjafir darunavirs hjá rottum ollu virkjun á ensímum í lifrarfrymisögnum og auknu brotthvarfi skjaldkirtils-hormóns, sem gerði rottur, en ekki menn, móttækilegar fyrir skjaldkirtilsæxlum. Við hæstu skammtana var magn darunavirs, sem var notað samhliða ritonaviri, í útæðum (byggt á AUC) á milli 0,4- og 0,7-falt (mýs) og 0,7- og 1-falt (rottur) miðað við menn við ráðlagða meðferðarskammta.

Eftir gjöf darunavirs í 2 ár þar sem magnið var minna en eða jafnt magni hjá mönnum sáust breytingar á nýrum hjá músum (nýrapípnaskemmd) og rottum (langvinnur, framsækinn nýrnakvilli).

Darunavir var ekki stökkbreytandi og hafði ekki eiturverkun á erfðafni í samstæðu *in vitro* og *in vivo* rannsókna, þ.m.t. víxluð stökkbreyting í bakteríum (Ames), litningagalli í eitilfrumum úr mönnum og *in vivo* smákjarnapróf í músum.

### Cobicistat

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Engin fósturskemmandi áhrif komu fram við rannsóknir á eiturverkunum á þroska hjá rottum og kaninum. Hjá rottum komu fram breytingar á beinmyndun í hryggsúlu og bringubeini hjá fósturum við skammta sem höfðu verulegar eiturverkanir á móður.

Rannsóknir á kaninum *ex vivo* og rannsóknir á hundum *in vivo* gefa til kynna að ólíklegt er að cobicistat lengi QT-bil en gæti aukið PR-bil lítillega og dregið úr virkni vinstri slegils við meðaltalsþéttni sem er a.m.k. 10-falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 150 mg dagsskammt.

Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum cobicistats hjá rottum leiddi í ljós líkur á æxlismyndun sem er sérstök fyrir tegundina en er ekki talin hafa þýðingu fyrir menn. Langtímarannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum leiddi ekki í ljós krabbameinsvaldandi áhrif.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Hypromellósi  
Kísiltvíoxíðkvoða  
Kísilrunninn örkrystallaður sellulósi  
Crospovidon  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð töflu

Pólývínýlalkóhól – vatnsrofið að hluta  
Macrogol 3350  
Títantvíoxíð  
Talkúm  
Rautt járnnoxíð  
Svart járnnoxíð

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár  
6 vikum eftir að glasið er opnað.



#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

#### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Hvítt HDPE (high density polyethylene) plastglas með 30 töflum, lokað með pólýprópýlen (PP) barnaöryggisloki með innsigli.

Pakkning með einu glasi.

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/967/001

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. nóvember 2014.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 31. júlí 2019.

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

REZOLSTA 800/150 mg filmuhúðaðar töflur  
darunavir/cobicistat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg darunavir (sem etanolat) og 150 mg cobicistat.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP  
Notið ekki 6 vikum eftir að glasið var fyrst opnað.

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/967/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rezolsta

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLASI**

**1. HEITI LYFS**

REZOLSTA 800/150 mg töflur  
darunavir/cobicistat

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 800 mg darunavir (sem etanolat) og 150 mg cobicistat.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA  
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**



**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/14/967/001

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### REZOLSTA 800 mg/150 mg - filmuhúðaðar töflur darunavir/cobicistat

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um REZOLSTA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota REZOLSTA
3. Hvernig nota á REZOLSTA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á REZOLSTA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um REZOLSTA og við hverju það er notað

##### Hvað er REZOLSTA?

REZOLSTA inniheldur virku efnin darunavir og cobicistat.

Darunavir tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast próteasahemlar, sem verka með því að fækka HIV veirum í líkamanum niður í mjög lítið magn. Það er gefið með cobicistati sem eykur magn darunavirs í blóðinu.

Meðferð með REZOLSTA mun styrkja ónæmiskerfið (náttúrulegt varnarkerfi líkamans) og draga úr hættu á öðrum sjúkdómum sem tengjast HIV sýkingunni en REZOLSTA er ekki lækning við HIV sýkingu.

##### Við hverju er það notað?

REZOLSTA er notað til að meðhöndla fullorðna einstaklinga og unglinga 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg og eru sýktir af HIV (sjá Hvernig nota á REZOLSTA).

REZOLSTA verður að nota ásamt öðrum lyfjum við HIV sýkingu. Læknirinn mun ræða við þig um það hvaða lyfjasamsetning hentar þér best.

#### 2. Áður en byrjað er að nota REZOLSTA

##### Ekki má nota REZOLSTA:

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir darunaviri, cobicistati eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef um er að ræða **alvarlegan lifrarsjúkdóm**. Spyrðu lækninn ef þú ert ekki viss um hversu alvarlegan lifrarsjúkdóm þú ert með. Viðbótarrannsóknir kunna að vera nauðsynlegar.

Segðu lækninum frá **öllum** lyfjum sem þú notar hvort sem þau eru til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð.

##### Ekki má nota REZOLSTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja

Ef þú notar einhver af þessum lyfjum skaltu ræða við lækninn um að nota önnur lyf í staðinn.

Lyf	Tilgangur lyfsins
<i>Alfuzosin</i>	við stækkuðum blöðruhálskirtli
<i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	við ákveðnum hjartasjúkdómum, t.d. hjartsláttartruflunum
<i>Carbamazepin, fenobarbital og fenytoin</i>	til að hindra flog
<i>Astemizol eða terfenadin</i>	við ofnæmiseinkennum
<i>Colchicin</i> (ef um er að ræða nýrna-/lifravandamál)	við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt
Samsett lyf sem inniheldur <i>lopinavir/ritonavir</i>	lyf við HIV sýkingu
<i>Rifampicin</i>	til meðferðar við sumum sýkingum, t.d. berklum
<i>Lurasidon, pimozid, quetiapin eða sertindol</i>	geðlyf
<i>Ergotalkalóíðar</i> eins og <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin</i> og <i>metýlergonovin</i>	við mígrenishöfuðverk
<i>Cisaprid</i>	við ákveðnum einkennum frá maga
<i>Jóhannesarjurt (Hypericum perforatum)</i>	jurtalyf notað við þunglyndi
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	til meðferðar við sýkingu af völdum lifrabólgu C
<i>Lovastatin, simvastatin og lomitapid</i>	til að lækka kólesterólmagn í blóði
<i>Triazolam eða midazolam til inntöku</i>	við svefnleysi og/eða kvíða
<i>Sildenafil</i>	til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur. Sildenafil má nota í öðrum tilgangi. Vinsamlega sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða REZOLSTA“.
<i>Avanafil</i>	til meðferðar við rístruflunum
<i>Ticagrelor</i>	dregur úr kekkjamyndun blóðflagna hjá sjúklingum sem hafa fengið hjartaáfall
<i>Naloxegol</i>	við hægðatregðu af völdum ópíóíða
<i>Dapoxetin</i>	við bráðu sáðláti
<i>Domperidon</i>	við ógleði og uppköstum

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en REZOLSTA er notað.

Þeir sem nota REZOLSTA geta áfram fengið sýkingar eða aðra sjúkdóma sem tengjast HIV sýkingu. Hafa skal samband við læknum reglulega.

Þeir sem nota REZOLSTA geta fengið húðútbrot. Í fáum tilvikum geta útbrot orðið alvarleg eða hugsanlega lífshættuleg. Hafðu samband við læknum í hvert skipti sem þú færð útbrot.

Hjá sjúklingum sem nota REZOLSTA og raltegravir (við HIV sýkingu) geta útbrot (venjulega væg til í meðallagi mikil) komið oftast fram en hjá sjúklingum sem nota annað hvort lyfið í sitt hvoru lagi.

REZOLSTA hefur einungis verið notað handa fáum sjúklingum eldri en 65 ára. Þeir sem tilheyra þessum aldurshópi eiga að ræða við læknum um hvort þeir geti notað REZOLSTA.

Athugaðu vel eftirfarandi atriði og segðu læknum frá því ef eitthvert þeirra á við um þig.

- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið **einkenni frá lifur**, þ.m.t. lifrabólgu B eða C sýkingu. Vera má að læknum meti hversu alvarlegan lifrasjúkdóm þú ert með áður en hann ákveður hvort þú mátt nota REZOLSTA.
- Segðu læknum frá því ef þú hefur áður fengið **einkenni frá nýrum**. Læknum metur vandlega hvort meðhöndla eigi þig með REZOLSTA.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **sykursýki**. REZOLSTA gæti aukið blóðsykur.
- Segðu læknum tafarlaust frá því ef vart verður **einkenna sýkingar** (t.d. stækkaðir eitlar og hiti). Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV sýkingu og sögu um óeðlilegar sýkingar

vegna veiklaðs ónæmiskerfis (tækifærissýkingar), geta einkenni bólgu vegna fyrri sýkinga komið upp aftur stuttu eftir að meðferð við HIV sýkingu hefst. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans, sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna.

- Til viðbótar við tækifærissýkingarnar, geta **sjálfsnæmissjúkdómar** (ástand sem kemur fram þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV sýkingunni. Sjálfsnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir upphaf meðferðar. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að þú getir fengið nauðsynlega meðferð.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **dreyrasýki**. REZOLSTA gæti aukið hættu á blæðingum.
- Segðu læknum frá því ef þú ert með **ofnæmi fyrir sulfonamíðum** (t.d. notuð við ákveðnum sýkingum).
- Segðu læknum frá því ef vart verður einhverra **kvilla sem tengjast vöðvum eða beinum**. Sumir sjúklingar sem eru í samsettri meðferð með andretróveirulyfjum geta fengið beinasjúkdóm sem nefnist beindrep (drep kemst í beinvefinn vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins). Líklegra er að þetta komi fyrir við langtíma HIV meðferð, alvarlegri bælingu á ónæmiskerfinu, ofþyngd og við notkun áfengis eða annarra lyfja sem eru kölluð barksterar. Einkenni beindreps eru stíðleiki í liðum, sársauki og verkir (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar við hreyfingar. Komi einhver þessara einkenna fram skal hafa samband við lækni.

## **Börn og unglingar**

**REZOLSTA er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða sem vega minna en 40 kg.**

## **Notkun annarra lyfja samhliða REZOLSTA**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Sum lyf **má ekki nota samhliða** REZOLSTA. Þessi lyf eru talin upp hér að framan undir fyrirsögninni „**Ekki má nota REZOLSTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja**“.

REZOLSTA má ekki nota samhliða öðru andveirulyfi sem inniheldur örva eða öðru andveirulyfi sem þarfnast örvunar. Í sumum tilfellum getur þurft að breyta skömmtum annarra lyfja. Segðu því læknum alltaf frá því ef notuð eru önnur lyf við HIV sýkingu og fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins um hvaða lyf má nota saman.

Dregið getur úr áhrifum REZOLSTA ef eitthvað af eftirtöldu er notað samhliða. Láttu lækinn vita ef þú notar:

- *Bosentan* (við hjartasjúkdómum)
- *Dexametason* (gefið í æð) (barksteri)
- *Efavirenz*, *etravirin*, *nevirapin* (við HIV sýkingu)
- *Rifapentin*, *rifabutin* (við bakteríusýkingum)

Notkun REZOLSTA getur haft áhrif á verkun eftirtalinna lyfja og lækningin gæti viljað gera viðbótar blóðprufur. Láttu lækinn vita ef þú notar:

- *Amlodipin*, *carvedilol*, *diltiazem*, *disopyramid*, *felodipin*, *flecainid*, *lidocain*, *metoprolol*, *mexiletin*, *nicardipin*, *nifedipin*, *propafenon*, *timolol*, *verapamil* (við hjartasjúkdómum) því verkun þessara lyfja eða aukaverkanir geta aukist.
- *Apixaban*, *dabigatran etexilat*, *edoxaban*, *rivaroxaban*, *warfarin*, *clopidogrel* (til að draga úr blóðstorknun) því verkun þeirra eða aukaverkanir geta breyst.
- *Clonazepam* (til að fyrirbyggja flog).
- Getnaðarvarnarlyf með hormónum sem innihalda estrógen og uppbótarmeðferð með hormónum. REZOLSTA getur dregið úr verkun slíkra lyfja. Þegar um getnaðarvarnarlyf er að ræða er ráðlagt að nota annars konar getnaðarvarnir sem ekki innihalda hormón.
- *Etinylestradiol/drospirenon*. REZOLSTA getur aukið hættu á hækkun kalíumgilda vegna drospirenon.

- *Atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (til að draga úr kólesteróli). Hætta á vöðvaskemmdum getur aukist. Læknirinn mun leggja mat á það hvaða kólesteróllækkandi meðferð hentar best hverjum og einum.
- *Ciclosporin, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (til að bæla ónæmiskerfið) vegna þess að vera má að verkun þessara lyfja eða aukaverkanir aukist.
- *Barkstera þ.m.t betametason, budesonid, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon*. Þessi lyf eru notuð við ofnæmi, astma, garna- og ristilbólgu, bólgusjúkdómum í húð, augum, liðum og vöðvum og við öðrum bólgusjúkdómum. Þessi lyf eru yfirleitt til inntöku, innöndunar, inndælingar eða borin á húð. Ef ekki er hægt að skipta út lyfinu og nota annað í staðinn, má aðeins nota lyfið eftir lækisfræðilegt mat og þannig að læknirinn fylgist náið með því hvort aukaverkanir af völdum barkstera komi fram.
- *Buprenorphine/naloxon, metadon* (lyf til meðhöndlunar við ávanabindingu vegna ópíóíða).
- *Salmeterol* (astmalyf).
- *Artemeter/lumefantrin* (samsett lyf við malaríu).
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastin, vincristin* (til að meðhöndla krabbamein).
- *Perphenazin, risperidon, thioridazin* (við geðröskunum).
- *Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (lyf við svefnleysi og kvíða).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (við ristruflunum eða til að meðhöndla hjarta- og lungnasjúkdóm sem kallast lungnaslagæðaháþrýstingur).
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (við sýkingu af völdum lifrabólgu C).
- *Fesoterodin, solifenacin* (við þvagfærasjúkdómum).

Læknirinn gæti viljað gera viðbótar blóðprufur og nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum annarra lyfja því vera má að samhliða notkun með REZOLSTA hafi áhrif á verkun lyfjanna eða aukaverkanir, eða á verkun eða aukaverkanir REZOLSTA. Láttu lækninn vita ef þú notar:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarin* (til að draga úr blóðstorknun)
- *Alfentanil* (stungulyf, öflugt og stuttverkandi verkjalyf sem er notað við skurðaðgerðir).
- *Digoxin* (við ákveðnum hjartasjúkdómum).
- *Clarithromycin* (sýklalyf).
- *Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol* (við sveppasýkingum). *Voriconazol* skal einungis nota að lokinni læknisskoðun.
- *Rifabutin* (við bakteríusýkingum).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (við ristruflunum eða háum blóðþrýstingi í lungnablóðrásinni).
- *Amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (við þunglyndi og kvíða).
- *Maraviroc* (við HIV sýkingu).
- *Colchicin* (við þvagsýrugigt eða arfgengri Miðjarðarhafssótt). Ef þú ert með skerta nýrna- og/eða lifrarstarfsemi skaltu sjá kaflann „**Ekki má nota REZOLSTA samhliða neinu eftirtalinna lyfja**“.
- *Bosentan* (við háum blóðþrýstingi í lungnablóðrás).
- *Buspiron, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam þegar gefið sem inndæling* (lyf við svefnvandamálum og/eða kvíða).
- *Metformin* (við sykursýki tegund 2).
- *Fentanyl, oxycodon, tramadol* (við verkjum).

Þetta er **ekki** tæmandi listi af lyfjum. Látið lækninn vita um **öll** önnur lyf sem eru notuð.

### Meðganga og brjóstgjöf

Segðu lækninum tafarlaust frá því ef þú ert þunguð eða þungun er fyrirhuguð. Þungaðar konur eiga ekki að nota REZOLSTA.

Þar sem möguleiki er á aukaverkunum hjá ungabörnum á brjósti, eiga konur ekki að gefa brjóst séu þær í meðferð með REZOLSTA.

Ekki er mælt með brjóstgjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni. Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstgjöf átt þú að ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.

### Akstur og notkun véla

Þeir sem finna fyrir sundli eftir notkun REZOLSTA mega hvorki nota vélar né stunda akstur.

### REZOLSTA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

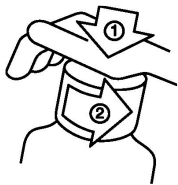
### 3. Hvernig nota á REZOLSTA

Alltaf skal nota lyfið nákvæmlega eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Þú verður að taka REZOLSTA daglega og alltaf með mat. REZOLSTA verkar ekki sem skyldi nema það sé tekið með mat. Þú verður að fá þér mat eða snarl minnst 30 mínútum áður en þú tekur REZOLSTA. Ekki skiptir máli hvaða mat um ræðir.

- Gleypu töfluna heila með vökva, t.d. vatni eða mjólk. Ef þú átt erfitt með að gleypa REZOLSTA skaltu segja læknum frá því. Skipta má töflunni með því að nota töfluskera. Eftir að töflunni hefur verið skipt skaltu taka allan skammtinn (báða helminga) strax með vökva, t.d. vatni eða mjólk.
- Taktu önnur HIV lyf með REZOLSTA eins og læknirinn mælir fyrir um.

### Barnalæsingin í lokinu opnuð



Lokið á plastglasinu er með barnalæsingu og skal opnað eins og hér er lýst:

- Þrýstið plasticskrúflokinu niður og snúið því um leið rangsælis.
- Skrúfið lokið af.

### Ef notaður er stærri skammtur af REZOLSTA en mælt er fyrir um

Hafið tafarlaust samband við læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

### Ef gleymist að nota REZOLSTA

Ef þú uppgötvar **innan 12 klst.** að þú hefur gleymt að taka töflu, skaltu taka hana tafarlaust. Ávallt skal taka hana með mat. Ef þú uppgötvar þetta **eftir 12 klst.**, skaltu sleppa skammtinum og taka næsta skammt eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

### Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið REZOLSTA

Ef þú kastar upp **innan 4 klst.** eftir að hafa tekið lyfið skaltu taka annan skammt af REZOLSTA með mat eins fljótt og hægt er. Ef þú kastar upp **meira en 4 klst.** eftir að hafa tekið lyfið þarftu ekki að taka annan skammt af REZOLSTA fyrr en komið er að næsta áætlaða skammti.

Hafðu samband við læknum ef þú er óviss um hvað þú átt að gera ef þú missir af skammti eða kastar upp.

### Ekki hætta að nota REZOLSTA án þess að hafa samband við læknum fyrst

Eftir að meðferð er byrjuð má ekki stöðva hana nema eftir fyrirmælum frá læknum.

Lyf við HIV sýkingu geta látið þér líða betur. Enda þótt þér líði betur skaltu ekki hætta að nota REZOLSTA. Hafðu fyrst samband við læknum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitur er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

##### Látið lækninn vita ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram

Greint hefur verið frá lifrarvandamálum sem geta stundum verið alvarleg. Læknirinn ætti að framkvæma blóðpróf áður en notkun REZOLSTA hefst. Læknirinn ætti að láta framkvæma blóðpróf oftast ef þú ert með langvinna lifrabólgu B eða C sýkingu því þá er meiri hættu á að fram komi lifrarvandamál. Ræddu við lækninn um einkenni lifrarvandamála. Þau geta m.a. verið gulnun húðarinnar eða augnhvítunnar, dökkt (telitað) þvag, ljósar hægðir, ógleði, uppköst, lysterleysi eða verkur, eynsli eða verkur og óþægindi hægra megin neðan rifbeina.

Algeng aukaverkun REZOLSTA er húðútbrot (algengari þegar lyfið er notað samhliða raltegraviri), kláði. Útbrotin eru yfirleitt væg eða í meðallagi slæm. Húðútbrot geta einnig verið einkenni um mjög sjaldgæft, alvarlegt ástand. Þess vegna er mikilvægt að tala við lækni ef útbrot koma fram. Læknirinn mun veita ráð um hvernig bregðast skuli við einkennunum eða hvort hættu verði notkun REZOLSTA.

Aðrar alvarlegar aukaverkanir, sem komu fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum, voru sykursýki. Greint var frá bólgu í brisi hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- höfuðverkur
- niðurgangur, ógleði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- ofnæmisviðbrögð eins og kláði
- minnkuð matalyst
- óeðlilegir draumar
- uppköst, verkir eða þroti í kvið, meltingartruflun, vindgangur
- vöðvaverkir
- þreyta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprófum, t.d. úr lifrar- eða nýrnaprófum. Læknirinn mun útskýra þetta fyrir þér.
- þróttleysi.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- einkenni sýkingar eða sjálfsnæmissjúkdóma (heilkenni endurvirkjunar ónæmis)
- beindrep (drep kemst í beinvefinn vegna þess að blóð kemst ekki lengur til beinsins)
- brjóstastækkun
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprófum, t.d. úr brisprófum, hátt blóðsykursgildi, óeðlileg blóðfitugildi. Læknirinn mun útskýra þetta fyrir þér.
- ofnæmisviðbrögð eins og ofsakláði, veruleg bólga í húð og öðrum vefjum (oftast í vörum eða augum)
- alvarleg útbrot með blöðrum og flögnun húðar, sérstaklega í kringum munn, nef, augu og kynfæri.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 notendum)

- viðbrögð sem kallast DRESS [mikil útbrot sem stundum fylgir hiti, þreyta, bólga í andliti eða eitlum, eósínfíklafjöld (tegund hvítra blóðkorna), áhrif á lifur, nýru og lungu]



- darunavir kristallar í nýrum sem valda nýrnasjúkdómi.

Aukaverkanir með óþekktu tíðni: útbrot geta orðið alvarleg og hugsanlega lífshættuleg:

- útbrot með blöðrum og húðflögnun á stórum hluta líkamans
- rauð útbrot þakin litlum graftarfylltum hnúðum sem breiðst geta út um líkamann, stundum með hita.

Sumar aukaverkanir eru dæmigerðar fyrir lyf við HIV sýkingu í sama flokki og REZOLSTA. Þær eru:

- verkir, eymsli eða máttleysi í vöðvum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur þessi röskun í vöðvunum verið alvarleg.

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á REZOLSTA**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki skal nota lyfið 6 vikum eftir að glasið er fyrst opnað.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður REZOLSTA.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **REZOLSTA inniheldur**

- Virku innihaldsefni eru darunavir og cobicistat. Hver tafla inniheldur 800 mg af darunaviri (sem etanolat) og 150 mg af cobicistati.
- Önnur innihaldsefni eru hypromellósi, kísilrunninn örkristallaður sellulósi, kísiltvíoxíðkvoða, crospovidon og magnesíumstearat. Filmuhúðin inniheldur pólývínýlalkóhól - vatnsrofið að hluta, títantvíoxíð, pólýetýlenglýkól (macrogol), talkúm, rautt járnnoxíð og svart járnnoxíð.

### **Lýsing á útliti REZOLSTA og pakkningastærðir**

Filmuhúðuð, bleik, sporöskjulaga tafla, auðkennd „TG“ á annarri hliðinni, „800“ á hinn hliðinni. 30 töflur í plastglasi.

### **Markaðsleyfishafi**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgía

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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  
contacto@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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
janssenita@its.jnj.com

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +44 1 494 567 444

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður { MM/ÁÁÁÁ }.**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.