

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat) och 150 mg kobicistat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, oval tablett, 23 mm x 11,5 mm, präglad med ”800” på ena sidan och ”TG” på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

REZOLSTA är avsett att användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv-1)-infektion hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 år eller äldre med en vikt på minst 40 kg).

Genotypisk bestämning ska vara vägledande för användningen av REZOLSTA (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

Den rekommenderade doseringen för vuxna och ungdomar i åldern 12 år eller äldre, med en vikt på minst 40 kg, är en tablett dagligen tillsammans med mat.

#### *ART-naiva patienter*

Den rekommenderade doseringen är en filmdragerad tablett REZOLSTA en gång dagligen tillsammans med mat.

#### *ART-erfarna patienter*

En filmdragerad tablett REZOLSTA en gång dagligen tillsammans med mat kan användas till patienter med tidigare erfarenhet av antiretrovirala läkemedel, men utan mutationer förknippade med darunavirresistens (DRV-RAMs)\* och som har plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopior/ml och CD4+ cellantal  $\geq 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.1).

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

Hos alla andra ART-erfarna patienter eller om hiv-1 genotypbestämning inte är tillgänglig är användning av REZOLSTA inte lämplig och annan antiretroviral behandling bör användas. Se produktresumén för andra antiretrovirala läkemedel för doseringsinformation.

#### *Råd om glömda doser*

Om patienten har glömt att ta en tablett och det har gått mindre än 12 timmar sedan en dos REZOLSTA normalt skulle ha tagits, bör patienterna instrueras att ta den ordinerade dosen REZOLSTA med mat så snart som möjligt. Om detta upptäcks senare än 12 timmar efter att dosen

skulle ha tagits, bör patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat.

Om en patient kräks inom 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet ska ytterligare en dos REZOLSTA tas tillsammans med mat så snart som möjligt. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet behöver patienten inte ta någon ny dos REZOLSTA förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Information gällande denna population är begränsad och därför ska REZOLSTA användas med försiktighet hos patienter över 65 år (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Det finns inga farmakokinetiska data om användningen av REZOLSTA hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Darunavir och kobicistat metaboliseras via levern. Separata studier av darunavir/ritonavir och kobicistat föreslår ingen dosjustering hos patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion. REZOLSTA bör dock användas med försiktighet hos dessa patienter.

Det finns inga data om användning av darunavir och kobicistat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Gravt nedsatt leverfunktion kan leda till en ökning av darunavir- och/eller kobicistatexponeringen och en försämring av dess säkerhetsprofil. REZOLSTA får därför inte ges till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Kobicistat har visat sig minska beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Behandling med REZOLSTA ska inte sättas in hos patienter med kreatininclearance lägre än 70 ml/min om ett annat läkemedel som ges samtidigt kräver dosjustering baserat på kreatininclearance (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipivoxil) (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Baserat på den mycket begränsade renala elimineringen av kobicistat och darunavir krävs inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar av REZOLSTA hos patienter med nedsatt njurfunktion. Darunavir, kobicistat eller kombinationen av dessa har inte studerats på patienter som får dialys och ingen rekommendation kan därför lämnas för dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Se produktresumén för kobicistat för mer information.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för REZOLSTA för barn i åldern 3 till 11 år eller som väger < 40 kg har inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.3). Inga data finns tillgängliga. REZOLSTA ska inte ges till barn under 3 år av säkerhetsmässiga skäl (se avsnitt 4.4 och 5.3).

#### *Graviditet och postpartum*

Behandling med REZOLSTA under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt 4.4 och 5.2). Därför ska behandling med REZOLSTA inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med REZOLSTA ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6). Darunavir/ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

### Administreringsätt

#### Oral användning

Tabletten bör sväljas hel för att säkerställa att hela dosen av både darunavir och kobicistat administreras. För patienter som inte kan svälja hela tabletten kan REZOLSTA delas upp i två delar med hjälp av en tablettdelare, och hela dosen ska tas direkt efter att tabletten har delats. Patienter bör instrueras att ta REZOLSTA inom 30 minuter efter avslutad måltid (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare såsom de läkemedel som anges nedan på grund av risken för utebliven terapeutisk effekt (se avsnitt 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- johannesört (*Hypericum perforatum*)

Samtidig administrering av läkemedel som de som anges nedan på grund av risken för allvarliga och/eller livshotande biverkningar (se avsnitt 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkicin, vid användning till patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)
- rifampicin
- ergotderivativ (t.ex. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (se avsnitt 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam givet oralt (för försiktighet avseende parenteralt administrerat midazolam, se avsnitt 4.5)
- sildenafil vid användning för behandling av pulmonell arteriell hypertoni, avanafil
- simvastatin, lovastatin och lomitapid (se avsnitt 4.5)
- tikagrelor.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Regelbunden utvärdering av virologiskt svar rekommenderas. Vid uteblivet eller förlust av virologiskt svar bör resistensbestämning utföras.

Darunavir binder i huvudsak till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denna proteinbindning är koncentrationsberoende och indikerar att mättnad av bindning kan uppkomma. Därför kan en minskad proteinbindning (genom bortträngning) av läkemedel som är höggradigt bundna till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein inte uteslutas (se avsnitt 4.5).

#### ART-erfarna patienter

REZOLSTA bör inte användas till behandlingserfarna patienter med en eller flera DRV-RAMs eller hiv-1 RNA  $\geq 100\ 000$  kopior/ml eller CD4+ cellantal  $< 100$  celler  $\times 10^6/l$  (se avsnitt 4.2).

Kombinationer med andra optimerade bakgrundsbehandlingar (OBRs) än  $\geq 2$  NRTI har inte studerats i denna population. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra hiv-1-subtyper än B (se avsnitt 5.1).

## Graviditet

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under den andra och tredje trimestern har visat sig leda till låg exponering för darunavir, med en minskning av  $C_{\min}$ -nivåer på cirka 90 % (se avsnitt 5.2). Kobicistatnivåerna minskar och ger eventuellt inte tillräcklig boostning. Den kraftiga minskningen av darunavirexponering kan leda till virologisk svikt och en ökad risk för att modern överför hiv-infektion till barnet. Därför ska behandling med REZOLSTA inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med REZOLSTA ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt 4.2 och 4.6). Darunavir administrerat med en låg dos ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

## Äldre

Det finns begränsad information gällande användning av REZOLSTA hos patienter som är 65 år eller äldre och försiktighet ska iakttas vid administrering av REZOLSTA till äldre patienter med tanke på den högre förekomsten av nedsatt leverfunktion, annan samtidig sjukdom eller annan behandling (se avsnitt 4.2 och 5.2).

## Kraftiga hudreaktioner

Under darunavirs/ritonavirs kliniska utvecklingsprogram (n=3 063) rapporterades kraftiga hudreaktioner som kan åtföljas av feber och/eller förhöjda transaminaser hos 0,4 % av patienterna. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) och Stevens-Johnsons syndrom har observerats i sällsynta fall (< 0,1 %) och efter marknadsintroduktion har toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos rapporterats. Behandling med REZOLSTA ska omedelbart avbrytas om tecken och symtom på kraftiga hudreaktioner uppstår. Dessa kan inkludera, men är inte begränsade till, kraftiga utslag eller utslag tillsammans med feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, sår i munhålan, konjunktivit, hepatit och/eller eosinofili.

Hudutslag förekom oftare hos behandlingserfarna patienter som fick behandling som innehöll darunavir/ritonavir + raltegravir jämfört med patienter som fick darunavir/ritonavir utan raltegravir eller raltegravir utan darunavir/ritonavir (se avsnitt 4.8).

## Allergi mot sulfonamid

Darunavir innehåller en sulfonamid. REZOLSTA ska användas med försiktighet till patienter med känd allergi mot sulfonamid.

## Levertoxicitet

Läkemedelsinducerad hepatit (t.ex. akut hepatit, cytolytisk hepatit) har rapporterats med darunavir/ritonavir. Under det kliniska utvecklingsprogrammet (n=3 063) rapporterades hepatit hos 0,5 % av patienterna som fick antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med redan existerande leverdysfunktion, inklusive kronisk hepatit B eller C, har en ökad risk för leverfunktionsabnormaliteter, inklusive allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Om samtidig behandling med antiviral terapi mot hepatit B eller C föreligger, se relevant produktinformation för dessa läkemedel.

Lämpliga laboratorietester ska utföras innan terapi med REZOLSTA påbörjas och patienter ska övervakas under behandlingen. Ökad ASAT/ALAT-övervakning bör övervägas hos patienter med en underliggande kronisk hepatit, cirros eller hos patienter med förhöjda transaminaser innan behandling, speciellt under de första månaderna av behandling med REZOLSTA.

Om det finns tecken på ny eller förvärrad leverdysfunktion (inklusive kliniskt signifikant höjning av leverenzymerna och/eller symtom som trötthet, anorexi, illamående, gulsot, mörk urin, ömhet i levern, hepatomegali) hos patienter som använder REZOLSTA, ska uppehåll eller avbrytande av behandling omedelbart övervägas.

## Patienter med samtidiga sjukdomar

### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt för REZOLSTA, darunavir eller kobicistat har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. REZOLSTA är därför kontraindicerad till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir ska REZOLSTA användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Kobicistat har visat sig minska beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär sekretion av kreatinin. Effekten på serumkreatinin, som leder till minskning av beräknat kreatininclearance, ska beaktas när REZOLSTA ges till patienter vars beräknade kreatininclearance används som ett hjälpmedel för deras kliniska behandling, inklusive dosjustering av samtidigt administrerade läkemedel. Se produktresumén för kobicistat för mer information.

Behandling med REZOLSTA ska inte sättas in hos patienter med kreatininclearance lägre än 70 ml/min vid samtidig administrering av ett eller flera läkemedel som kräver dosjustering baserat på kreatininclearance (t.ex. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipivoxil) (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

Inga särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar krävs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom darunavir och kobicistat i hög grad är bundna till plasmaproteiner är det osannolikt att de kommer att elimineras nämnvärt via hemodialys eller peritonealdialys (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Data är i nuläget otillräckliga för att fastställa om samtidig administrering av tenofovirdisoproxil och kobicistat är förknippad med en större risk för njurbiverkningar jämfört med behandlingar som omfattar tenofovirdisoproxil utan kobicistat.

### *Patienter med hemofili*

Det har förekommit rapporter om ökad blödningsbenägenhet, inklusive spontana hudhematom och hemartros, hos patienter med hemofili typ A och B som behandlas med hiv-proteashämmare. Vissa patienter fick extra tillägg av faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen fortsatte eller återinsattes, om behandlingen hade upphört, behandlingen med hiv-proteashämmare. Ett orsakssamband har föreslagits, även om verkningsmekanismen inte är helt klarlagd. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödningsbenägenhet.

## Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

## Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktorell (innefattande användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högt BMI), har fall av osteonekros rapporterats i synnerhet hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterna bör rådas att söka läkare om de drabbas av ledvärk, ledstelhet och svårigheter att röra sig.

## Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättandet av antiretroviral kombinationsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsbehandling. Relevanta exempel är retinit orsakad av cytomegalovirus, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumoni orsakad av *Pneumocystis jirovecii* (tidigare känd som *Pneumocystis carinii*). Alla inflammatoriska symtom ska utvärderas och behandling sättas in vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med darunavir och lågdos ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.8).

## Läkemedelsinteraktioner

Livshotande och fatala läkemedelsinteraktioner har rapporterats hos patienter behandlade med kolkicin och starka hämmare av CYP3A och P-glykoprotein (Pgp; se avsnitt 4.5).

REZOLSTA ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare eftersom doseringsrekommendationer för sådan kombination inte har fastställts. REZOLSTA ska inte användas samtidigt med läkemedel som innehåller ritonavir eller behandlingsregimer som innehåller ritonavir eller kobicistat.

Till skillnad från ritonavir är kobicistat inte en inducerare av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Vid byte från ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare till kobicistat krävs försiktighet under de två första veckornas behandling med REZOLSTA, framför allt om doser av något läkemedel som administreras samtidigt har titrerats eller justerats vid användning av ritonavir som en farmakokinetisk förstärkare.

## Pediatrik population

REZOLSTA rekommenderas inte för användning till barn (3 till 11 år). REZOLSTA ska inte användas till barn under 3 år (se avsnitt 4.2 och 5.3).

REZOLSTA innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Eftersom REZOLSTA innehåller darunavir och kobicistat är det interaktioner som har identifierats med darunavir (i kombination med kobicistat eller med lågdos ritonavir) eller med kobicistat som avgör de interaktioner som kan uppkomma med REZOLSTA. Interaktionsstudier med darunavir/kobicistat, darunavir/ritonavir och med kobicistat har bara utförts på vuxna.

### Läkemedel som kan påverkas av darunavir/kobicistat

Darunavir är en hämmare av CYP3A, en svag hämmare av CYP2D6 och en hämmare av P-gp. Kobicistat är en mekanismbaserad hämmare av CYP3A och en svag CYP2D6-hämmare. Kobicistat hämmar transportörerna p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 och OATP1B3. Kobicistat förväntas inte hämma CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat förväntas inte inducera CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eller P-gp (MDR1).

Samtidig administrering av darunavir/kobicistat och läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP3A eller transporteras av P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 eller OATP1B3 kan leda till ökad

systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar (se avsnitt 4.3 eller tabellen nedan).

REZOLSTA får inte kombineras med läkemedel som är mycket beroende av CYP3A för clearance och för vilka ökad systemisk exponering förknippas med allvarliga och/eller livshotande händelser (snävt terapeutiskt index).

Samtidig administrering av REZOLSTA och läkemedel som har aktiva metaboliter bildade av CYP3A kan orsaka sänkta plasmakoncentrationer av dessa aktiva metaboliter, vilket kan leda till att de förlorar sin terapeutiska effekt. Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

#### Läkemedel som påverkar darunavir-/kobicistatexponeringen

Darunavir och kobicistat metaboliseras via CYP3A. Läkemedel som inducerar CYP3A-aktivitet förväntas öka clearance av darunavir och kobicistat, vilket leder till minskade plasmakoncentrationer av darunavir och kobicistat (t.ex. efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, johannesört) (se avsnitt 4.3 och interaktionstabellen nedan).

Samtidig administrering av REZOLSTA med andra läkemedel som hämmar CYP3A kan minska clearance av darunavir och kobicistat och kan leda till ökade plasmakoncentrationer av darunavir och kobicistat (t.ex. azolantimykotika såsom klotrimazol). Dessa interaktioner beskrivs i interaktionstabellen nedan.

REZOLSTA ska inte användas samtidigt med läkemedel eller behandlingar som innehåller ritonavir eller kobicistat. REZOLSTA ska inte användas i kombination med de enskilda substanserna i REZOLSTA (darunavir eller kobicistat). REZOLSTA ska inte användas i kombination med andra antiretrovirala läkemedel som kräver farmakokinetisk förstärkare eftersom doseringsrekommendationer för en sådan kombination inte har fastställts.

#### Interaktionstabell

Förväntade interaktioner mellan REZOLSTA och antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel anges i tabellen nedan och är baserade på de interaktioner som identifierats med darunavir/ritonavir, darunavir/kobicistat och med kobicistat.

Interaktionsprofilen för darunavir beror på om ritonavir eller kobicistat används som farmakokinetisk förstärkare. Det kan således finnas olika rekommendationer för användning av darunavir med samtidiga läkemedel. I tabellen nedan specificeras när rekommendationerna för REZOLSTA skiljer sig från dem för darunavir förstärkt med lågdos ritonavir. Se produktresumén för PREZISTA för ytterligare information.

Nedanstående lista över exempel på interaktioner mellan läkemedel är inte heltäckande och därför ska man konsultera produktinformationen för varje läkemedel som administreras samtidigt med REZOLSTA för information relaterad till metabolismväg, interaktionsväg, potentiella risker och särskilda åtgärder som ska vidtas med avseende på samtidig administrering.

| <b>INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL</b> |   |   |
|---|---|---|
| <b>Läkemedelsexempel per terapiområde</b>                                       | <b>Interaktion</b>  | <b>Rekommendationer vid samtidig administrering</b>         |
| <b>HIV-ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL</b>  |   |   |
| <i>Integrashämmare</i>  |   |   |
| Dolutegravir  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken för REZOLSTA. | REZOLSTA och dolutegravir kan användas utan dosjusteringar. |



|  |   |   |
|--|---|---|
| Raltegravir  | Vissa kliniska studier tyder på att raltegravir kan orsaka en måttlig minskning av plasmakoncentrationerna av darunavir.  | Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationerna av darunavir bedöms inte vara kliniskt relevant. REZOLSTA och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.   |
| <b><i>hiv-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</i></b>        |   |   |
| Didanosin<br>400 mg en gång dagligen   | Ingen interaktion avseende mekanism förväntas baserat på teoretiskt övervägande.  | REZOLSTA och didanosin kan användas utan dosjusteringar. När didanosin administreras samtidigt med REZOLSTA ska didanosin administreras på fastande mage 1 timme före eller 2 timmar efter REZOLSTA (som administreras med mat).  |
| Tenofovirdisoproxil*<br><br>*studie genomfördes med tenofovirdisoproxilfumarat | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av tenofovir.<br>(hämmning av P-glykoprotein)   | REZOLSTA och tenofovirdisoproxil kan användas utan dosjusteringar. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerat när REZOLSTA ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel. |
| Emtricitabin/tenofoviralafenamid   | Tenofoviralafenamid ↔<br>Tenofovir ↑  | Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofoviralafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning med REZOLSTA.  |
| Abacavir<br>Emtricitabin<br>Lamivudin<br>Stavudin<br>Zidovudin                 | Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI (dvs. emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) som primärt utsöndras via njurarna, och abacavir, som inte medieras av CYP, förväntas inga interaktioner mellan dessa läkemedel och REZOLSTA. | REZOLSTA kan användas med dessa NRTI utan dosjustering.   |
| <b><i>hiv-icke- nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</i></b> |   |   |
| Efavirenz  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas efavirenz minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat.<br>(CYP3A-induktion)   | Samtidig administrering av REZOLSTA och efavirenz rekommenderas inte.<br><br>Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.  |
| Etravirin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas etravirin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat.<br>(CYP3A-induktion)   | Samtidig administrering av REZOLSTA och etravirin rekommenderas inte.<br><br>Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Nevirapin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas nevirapin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat (CYP3A-induktion). REZOLSTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av nevirapin.<br>(CYP3A-hämning) | Samtidig administrering av REZOLSTA och nevirapin rekommenderas inte.<br><br>Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.  |
| Rilpivirin   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin.<br>(CYP3A-hämning)  | Samtidig administrering av REZOLSTA och rilpivirin kan ske utan dosjusteringar, eftersom den förväntade ökningen av rilpivirinkoncentrationer inte anses vara kliniskt relevant.  |
| <b>CCR5-ANTAGONIST</b>   |  |   |
| Maraviroc<br>150 mg två gånger dagligen  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av maraviroc.<br>(CYP3A-hämning)   | Den rekommenderade dosen av maraviroc är 150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med REZOLSTA. Se produktresumén för maraviroc för mer information.  |
| <b>α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER</b>   |  |   |
| Alfuzosin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av alfuzosin.<br>(CYP3A-hämning)   | Samtidig administrering av REZOLSTA med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |
| <b>ANESTETIKA</b>  |  |   |
| Alfentanil   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av alfentanil.   | Samtidig användning med REZOLSTA kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepression.  |
| <b>ANTACIDA</b>  |  |   |
| Aluminium-/magnesiumhydroxid<br>Kalciumkarbonat  | Ingen interaktion avseende mekanism förväntas baserat på teoretiska överväganden.  | REZOLSTA och antacida kan användas samtidigt utan dosjusteringar.   |
| <b>MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA</b>   |  |   |
| Disopyramid<br>Flekainid<br>Lidokain (systemiskt)<br>Mexiletin<br>Propafenon<br><br>Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradin<br>Kinidin<br>Ranolazin | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika.<br>(CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)  | Försiktighet krävs och om möjligt övervakning av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med REZOLSTA.<br><br>Samtidig administrering av amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). |

|  |  |   |
|--|--|---|
| Digoxin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av digoxin.<br>(hämning av P-glykoprotein)   | Initialt bör lägsta möjliga dos av digoxin ges till patienter som står på REZOLSTA. Digoxindosen ska titreras försiktigt för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.       |
| <b>ANTIBIOTIKA</b>   |  |   |
| Klaritromycin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas klaritromycin öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat.<br>(CYP3A-hämning)<br>Koncentrationer av klaritromycin kan öka vid samtidig administrering med REZOLSTA.<br>(CYP3A-hämning)                            | Försiktighet ska iaktas när klaritromycin kombineras med REZOLSTA.<br><br>För patienter med nedsatt njurfunktion ska produktresumén för klaritromycin konsulteras för rekommenderad dos.  |
| <b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL</b> |  |   |
| Apixaban<br>Rivaroxaban                                    | Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av REZOLSTA med dessa antikoagulantia öka koncentrationerna av antikoagulantiat.<br>(Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).  | Samtidig administrering av REZOLSTA med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk.                     |
| Dabigatranetexilat<br>Edoxaban                             | dabigatranetexilat (150 mg):<br><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeldos:</u><br>dabigatran AUC ↑ 164 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %<br><br><u>darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen:</u><br>dabigatran AUC ↑ 88 %<br>dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99 % | Klinisk övervakning och dosreduktion krävs när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med REZOLSTA.                                    |
| Tikagrelor   | Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av REZOLSTA och tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor.<br>(CYP3A- och/eller P-glykoproteinhämning)   | Samtidig administrering av REZOLSTA med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |
| Klopidogrel  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas samtidig administrering av REZOLSTA och klopidogrel minska plasmakoncentrationen av de aktiva metaboliterna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.                         | Samtidig administrering av REZOLSTA och klopidogrel rekommenderas inte.<br>Användning av andra trombocyttaggregationshämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel) rekommenderas (se avsnitt 4.3). |
| Warfarin   | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA förändra plasmakoncentrationerna av warfarin.  | INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin administreras samtidigt med REZOLSTA.  |

| <b>ANTIPILEPTIKA</b>  |   |   |
|---|---|---|
| Karbamazepin<br>Fenobarbital<br>Fenytoin                            | Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antiepileptika minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)   | Samtidig administrering av REZOLSTA och dessa antiepileptika är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |
| Klonazepam  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)  | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA med klonazepam.   |
| <b>ANTIDEPRESSIVA</b>   |   |   |
| Naturläkemedel<br>Johannesört                                       | Baserat på teoretiska överväganden förväntas johannesört minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)  | Samtidig administrering av johannesört och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |
| Paroxetin<br>Sertralin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning). Tidigare data med darunavir förstärkt med ritonavir visade dock en minskning av plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva (okänd mekanism); den senare kan vara specifik för ritonavir. | Om dessa antidepressiva ska användas med REZOLSTA rekommenderas klinisk övervakning, och en dosjustering av det antidepressiva preparatet kan krävas. |
| Amitryptilin<br>Desipramin<br>Imipramin<br>Nortriptylin<br>Trazodon | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)  |   |
| <b>ANTIDIABETIKA</b>  |   |   |
| Metformin   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av metformin. (MATE1-hämning)   | Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas hos patienter som tar REZOLSTA.   |
| <b>ANTIEMETIKA</b>  |   |   |
| Domperidon  | Ej studerat.  | Samtidig administrering av domperidon med REZOLSTA är kontraindicerad.  |

| <b>ANTIMYKOTIKA</b>   |   |   |
|---|---|---|
| Klotrimazol<br>Flukonazol<br>Itrakonazol<br>Isavukonazol<br>Posakonazol | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antimykotika och plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat kan öka av antimykotika. (CYP3A-hämning och/eller P-gp-hämning) | Försiktighet är motiverad och klinisk övervakning rekommenderas.<br><br>Om samtidig administrering är nödvändig ska den dagliga dosen av itraconazol inte överstiga 200 mg.   |
| Vorikonazol   | Koncentrationer av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av REZOLSTA.  | Vorikonazol ska inte kombineras med REZOLSTA om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.   |
| <b>MEDEL MOT GIKT</b>   |   |   |
| Kolkicin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av kolkicin. (hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).   | En minskning av kolkicindosen eller ett avbrott av behandlingen med kolkicin rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med REZOLSTA krävs. Kombinationen av kolkicin och REZOLSTA är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.3). |
| <b>ANTIMALARIA MEDEL</b>  |   |   |
| Artemeter/lumefantrin   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av lumefantrin. (CYP3A-hämning).  | REZOLSTA och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar, men på grund av ökningen av lumefantrinexponeringen ska kombinationen användas med försiktighet.   |
| <b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>  |   |   |
| Rifampicin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas rifampicin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)   | Kombinationen rifampicin och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| Rifabutin<br>Rifapentin  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antimykobakteriella medel minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion) | Samtidig administrering av REZOLSTA med rifabutin och rifapentin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig är den rekommenderade dosen rifabutin 150 mg tre gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad övervakning av rifabutinassocierade biverkningar som neutropeni och uveit är befogad på grund av en förväntad ökning av exponering för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Man ska vara uppmärksam på att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal rifabutinexponering vilket kan leda till en risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig behandling av tuberkulos hos hiv-infekterade patienter.<br><br>Denna rekommendation skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information. |
| <b>ANTINEOPLASTISKA MEDEL</b>  |  |  |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastin<br>Vinkristin<br><br>Everolimus<br>Irinotekan           | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antineoplastiska medel. (CYP3A-hämning)                               | Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara ökad vid samtidig administrering med REZOLSTA, vilket leder till en risk för ökade biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa antineoplastiska medel kombineras med REZOLSTA.<br><br>Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och REZOLSTA rekommenderas inte.  |
| <b>ANTIPSYKOTIKA</b>   |  |  |
| Perfenazin<br>Risperidon<br>Tioridazin<br><br>Lurasidon<br>Pimozid<br>Sertindol<br>Kvetiapin | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa neuroleptika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)                | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA och perfenazin, risperidon eller tioridazin. Överväg att minska dosen antipsykotika vid samtidig administrering med REZOLSTA.<br><br>Kombinationen lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |

| <b>BETABLOCKARE</b>  |  |  |
|--|--|--|
| Karvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa betablockare.<br>(CYP3A-hämning)  | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA och betablockare och en lägre dos av betablockaren bör övervägas.  |
| <b>KALCIUMANTAGONISTER</b>   |  |  |
| Amlodipin<br>Diltiazem<br>Felodipin<br>Nikardipin<br>Nifedipin<br>Verapamil  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa kalciumantagonister.<br>(CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)   | Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med REZOLSTA.   |
| <b>KORTIKOSTEROIDER</b>  |  |  |
| Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon). | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa kortikosteroider (CYP3A-hämning)  | Samtidig användning av REZOLSTA och kortikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras av CYP3A kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjrehämning.<br><br>Samtidig administrering med CYP3A-metaboliserade kortikosteroider rekommenderas inte om inte den potentiella fördelen för patienten uppväger risken. Om så är fallet ska patienten övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter.<br><br>Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning. |
| Dexametason (systemisk)  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas (systemisk) dexametason minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat.<br>(CYP3A-induktion)  | Systemisk dexametason ska användas med försiktighet när det kombineras med REZOLSTA.   |
| <b>ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER</b>   |  |  |
| Bosentan   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas bosentan minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat.<br>(CYP3A-induktion)<br>REZOLSTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av bosentan.<br>(CYP3A-hämning) | Samtidig administrering av REZOLSTA och bosentan rekommenderas inte.   |

| <b>DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT-C VIRUS (HCV)</b>           |   |   |
|--|---|---|
| <b>NS3-4A-hämmare</b>  |   |   |
| Elbasvir/grazoprevir   | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka exponeringen för grazoprevir. (OATP1B- och CYP3A-hämning)   | Samtidig användning av REZOLSTA och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |
| Glekaprevir/pibrentasvir   | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)   | Samtidig administrering av REZOLSTA och glekaprevir/pibrentasvir rekommenderas inte.  |
| <b>HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE</b>   |   |   |
| Atorvastatin<br>Fluvastatin<br>Pitavastatin<br>Pravastatin<br>Rosuvastatin | Atorvastatin (10 mg en gång dagligen):<br>atorvastatin AUC ↑ 290 %<br>atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319 %<br>atorvastatin C <sub>min</sub> ND<br><br>Rosuvastatin (10 mg en gång dagligen):<br>rosuvastatin AUC ↑ 93 %<br>rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277 %<br>rosuvastatin C <sub>min</sub> ND<br><br>Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin och simvastatin. (CYP3A-hämning och/eller transport) | Samtidig användning av en HMG-CoA-reduktashämmare och REZOLSTA kan öka plasmakoncentrationerna av det lipidsänkande preparatet, vilket kan leda till biverkningar som myopati.<br><br>När administrering av HMG-CoA-reduktashämmare och REZOLSTA krävs, bör startdosen av vara den lägsta möjliga och titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas. |
| Simvastatin<br>Lovastatin  |   | Samtidig användning av REZOLSTA och lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).   |
| <b>ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL</b>                                      |   |   |
| Lomitapid  | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)   | Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3)   |
| <b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>                                  |   |   |
| Cimetidin<br>Famotidin<br>Nizatidin<br>Ranitidin                           | Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen interaktion avseende mekanism.   | REZOLSTA kan administreras samtidigt med H <sub>2</sub> -receptorantagonister utan dosjusteringar.  |
| <b>IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL</b>  |   |   |
| Ciklosporin<br>Sirolimus<br>Takrolimus                                     | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa immunsuppressiva medel. (CYP3A-hämning)  | Terapeutisk läkemedelsövervakning av det immunsuppressiva medlet måste ske vid samtidig administrering.   |
| Everolimus   |   | Samtidig användning av everolimus och REZOLSTA rekommenderas inte.  |



| <b>BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION</b>   |   |  |
|--|---|--|
| Salmeterol   | Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av salmeterol.<br>(CYP3A-hämning)   | Samtidig användning av salmeterol och REZOLSTA rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till en ökad risk för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, t.ex. QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.   |
| <b>NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE</b>  |   |  |
| Buprenorfin/naloxon  | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av buprenorfin och/eller norbuprenorfin.  | Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering med REZOLSTA, men en noggrann klinisk övervakning för tecken på opiattoxicitet rekommenderas.   |
| Metadon  | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av metadon.<br><br>En liten minskning av plasmakoncentrationerna av metadon observerades med darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.  | Ingen justering av metadondosen förväntas när samtidig administrering med REZOLSTA påbörjas. Klinisk övervakning rekommenderas eftersom underhållsbehandling kan behöva justeras hos vissa patienter.  |
| Fentanyl<br>Oxikodon<br>Tramadol   | Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika.<br>(hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)   | Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA med dessa analgetika.  |
| <b>ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL</b>   |   |  |
| Drospirenon (3 mg en gång dagligen)<br><br>Etinylestradiol (0,02 mg en gång dagligen)<br><br>Noretindron | drospirenon AUC ↑ 58 %<br>drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 %<br>drospirenon C <sub>min</sub> ND<br><br>etinylestradiol AUC ↓ 30 %<br>etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 %<br>etinylestradiol C <sub>min</sub> ND<br><br>Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA förändra plasmakoncentrationerna av noretindron.<br>(CYP3A-hämning, UGT/SULT-induktion) | Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med REZOLSTA. Patienter som använder östrogener som hormonersättningsterapi ska övervakas kliniskt för tecken på östrogenbrist. När REZOLSTA administreras samtidigt med ett läkemedel som innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av den potentiella risken för hyperkalemi. |
| <b>OPIOIDANTAGONIST</b>  |   |  |
| Naloxegol  | Ej studerat.  | Samtidig administrering av REZOLSTA och naloxegol är kontraindicerad.  |

| <b>FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE</b>  |  |  |
|---|--|--|
| <p>För behandling av erektil dysfunktion</p> <p>Sildenafil<br/>Tadalafil<br/>Vardenafil</p> <p>Avanafil</p> | <p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)</p> | <p>Samtidig användning av PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med REZOLSTA ska göras med försiktighet. Om samtidig användning av REZOLSTA och sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerad, rekommenderas en engångsdos av sildenafil som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, en engångsdos av vardenafil som inte överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller en engångsdos av tadalafil som inte överstiger 10 mg under 72 timmar.</p> <p>Kombinationen avanafil och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p>                           |
| <p>För behandling av pulmonell arteriell hypertoni</p> <p>Sildenafil<br/>Tadalafil</p>                      | <p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)</p> | <p>En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni och samtidig administrering av REZOLSTA har inte fastställts. Det finns en ökad risk för sildenafilassocierade biverkningar (t.ex. synstörningar, hypotension, långvarig erektion, synkope). Samtidig administrering av REZOLSTA och sildenafil vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni är således kontraindicerad (se avsnitt 4.3).</p> <p>Samtidig administrering av tadalafil för behandling av arteriell pulmonell hypertoni och REZOLSTA rekommenderas inte.</p> |
| <b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>   |  |  |
| <p>Dexlansoprazol<br/>Esomeprazol<br/>Lansoprazol<br/>Omeprazol<br/>Pantoprazol<br/>Rabeprazol</p>          | <p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen interaktion baserat på mekanism.</p>                                       | <p>REZOLSTA kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.</p>  |



## Amning

Det är inte känt om darunavir eller kobicistat utsöndras i bröstmjölk hos människa. Studier på råttor har visat att darunavir utsöndras i mjölk och orsakade toxicitet hos avkomman vid höga nivåer (1 000 mg/kg/dag). Studier på djur har visat att kobicistat utsöndras i mjölk. Med hänsyn till risken för biverkningar hos det ammade spädbarnet, ska kvinnor uppmanas att inte amma vid behandling med REZOLSTA.

För att undvika överföring av hiv till spädbarnet rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar.

## Fertilitet

Data saknas om effekten av darunavir eller kobicistat på fertilitet hos människa. Ingen effekt på parning eller fertilitet hos djur noterades (se avsnitt 5.3). Baserat på djurstudier förväntas ingen effekt på parning eller fertilitet med REZOLSTA.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

REZOLSTA kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos vissa patienter vid behandlingar innehållande darunavir som administreras med kobicistat och bör beaktas när man överväger en patients förmåga att köra bil eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för REZOLSTA är baserad på tillgängliga kliniska studiedata av darunavir förstärkt med antingen kobicistat eller ritonavir, från kobicistat, och data efter marknadsintroduktionen av darunavir/ritonavir.

Eftersom REZOLSTA innehåller darunavir och kobicistat kan biverkningar som förknippas med de enskilda läkemedlen förväntas.

De vanligaste rapporterade biverkningarna i sammanslagna data från fas III-studien GS-US-216-130 och REZOLSTA-armen i fas III-studien TMC114FD2HTX3001 var diarré (23 %), illamående (17 %), utslag (13 %) och huvudvärk (10 %). Allvarliga biverkningar är diabetes mellitus, (läkemedels)överkänslighet, immunreaktiveringssyndrom, utslag, Stevens-Johnsons syndrom och kräkningar. Alla dessa allvarliga biverkningar drabbade en (0,1 %) patient med undantag för utslag som drabbade 4 (0,6 %) patienter.

De vanligaste rapporterade biverkningarna under det kliniska utvecklingsprogrammet av darunavir/ritonavir och i spontana rapporter är diarré, illamående, utslag, huvudvärk och kräkningar. De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna är akut njursvikt, hjärtinfarkt, immunreaktiveringssyndrom, trombocytopeni, osteonekros, diarré, hepatit och feber.

I 96-veckorsanalysen liknade säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen hos behandlingsnaiva patienter den som sågs hos darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos behandlingserfarna individer utom för illamående vilket observerades mer frekvent hos behandlingsnaiva individer. Detta var ett illamående av lätt intensitet.

#### Tabell med lista över biverkningar

Biverkningarna listas enligt klassificering av organsystem och frekvenskategori. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga (> 1/10), vanliga (> 1/100, < 1/10), mindre vanliga (> 1/1 000,

< 1/100), sällsynta (> 1/10 000, < 1/1 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

#### Biverkningar med darunavir/kobicistat hos vuxna patienter

| <b>MedDRA klassificering av organsystem<br/>Frekvenskategori</b> | <b>Biverkning</b>   |
|--|---|
| <i>Immunsystemsjukdomar</i>                                      |   |
| vanliga  | (läkemedels)överkänslighet  |
| mindre vanliga   | immunreaktiveringssyndrom   |
| <i>Metabolism och nutrition</i>                                  |   |
| vanliga  | anorexi, hyperkolesterolemi,<br>hypertriglyceridemi   |
| mindre vanliga   | diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperglykemi,<br>hyperlipidemi  |
| <i>Psykiatriska sjukdomar</i>                                    |   |
| vanliga  | onormala drömmar  |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i>                        |   |
| mycket vanliga   | huvudvärk   |
| <i>Magtarmkanalen</i>  |   |
| mycket vanliga   | diarré, illamående  |
| vanliga  | kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi,<br>flatulens   |
| mindre vanliga   | akut pankreatit, ökning av pankreaszymer  |
| <i>Lever och gallvägar</i>                                       |   |
| vanliga  | förhöjda leverenzzymer  |
| mindre vanliga   | hepatit*, cytolytisk hepatit*   |
| <i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>                       |   |
| mycket vanliga   | utslag (inklusive makulära utslag,<br>makulopapulösa utslag, papulösa utslag,<br>erytematösa utslag, kliande utslag,<br>generaliserade utslag och allergisk dermatit) |
| vanliga  | klåda   |
| mindre vanliga   | Stevens-Johnsons syndrom <sup>#</sup> , angioödem,<br>urtikaria   |
| sällsynta  | läkemedelsreaktion med eosinofila och<br>systemiska symtom*   |
| ingen känd frekvens  | toxisk epidermal nekrolis*, akut generaliserad<br>exantematös pustulos*   |
| <i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>                      |   |
| vanliga  | myalgi  |
| mindre vanliga   | osteonekros*  |
| <i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>                               |   |
| sällsynta  | kristallnefropati* <sup>§</sup>   |
| <i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>                |   |
| mindre vanliga   | gynekomasti*  |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| <i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i> |                       |
| vanliga  | trötthet, asteni      |
| <i>Utredningar</i>   |                       |
| vanliga  | förhöjt blodkreatinin |

- \* Dessa biverkningar har inte rapporterats i kliniska studier med darunavir/kobicistat men har noterats vid behandling med darunavir/ritonavir, och kan även förväntas med darunavir/kobicistat.
- # När det också tas hänsyn till kliniska studiedata för DRV/COBI/emtricitabin/tenofoviralfenamid förekom Stevens-Johnsons syndrom endast i sällsynta fall (hos 1 av 2 551 patienter), vilket överensstämmer med det kliniska studieprogrammet för DRV/rtv (se Kraftiga hudreaktioner i avsnitt 4.4).
- § Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Utslag*

I kliniska studier med darunavir/ritonavir och darunavir/kobicistat, var utslag oftast av lindrig till måttlig grad, uppträdde ofta inom de första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling (se avsnitt 4.4). Sammanslagna data från en enarmad studie som undersökte darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel och en arm i en studie i vilken REZOLSTA 800/150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel administrerades visade att 1,9 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av utslag.

### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

### *Muskuloskeletala avvikelser*

Ökat CK, myalgi, myosit och, i sällsynta fall, rabdomyolys har rapporterats vid användningen av hiv-proteashämmare, speciellt i kombination med NRTI.

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med allmänt kända riskfaktorer, avancerad hiv-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

### *Blödning hos hemofilpatienter*

Det har förekommit rapporter om ökad spontanblödning hos patienter med hemofili som får antiretrovirala proteashämmare (se avsnitt 4.4)

### *Minskning av beräknad kreatininclearance*

Kobicistat har visat sig minska beräknad kreatininclearance på grund av hämning av tubulär renal sekretion av kreatinin. En ökning av serumkreatinin på grund av en hämmande effekt av kobicistat överskrider i allmänhet inte 0,4 mg/dl.

Effekten av kobicistat på serumkreatinin undersöktes i en fas I-studie på patienter med normal njurfunktion (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR: 50-79 ml/min, N = 18). Förändring av beräknad glomerulär filtrationshastighet beräknad med Cockcroft-Gault-metoden (eGFR<sub>CG</sub>) från baseline observerades inom 7 dagar efter påbörjad behandling med kobicistat 150 mg bland patienter med normal njurfunktion (-9,9  $\pm$  13,1 ml/min) och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (-11,9  $\pm$  7,0 ml/min). Minskningen av eGFR<sub>CG</sub> var reversibel efter

att kobicistat sattes ut och påverkade inte den faktiska glomerulära filtrationshastigheten, som fastställdes med clearance av testläkemedlet johexol.

I fas III-studien med en behandlingsarm (GS-US-216-130) noterades en minskning av eGFR<sub>CG</sub> vecka 2, som var stabil till och med vecka 48. Den genomsnittliga förändringen av eGFR<sub>CG</sub> från baseline var -9,6 ml/min i vecka 2 och -9,6 ml/min i vecka 48. I REZOLSTA-armen i fas III-studien TMC114FD2HTX3001 var den genomsnittliga förändringen av eGFR<sub>CG</sub> från baseline -11,1 ml/min i vecka 48 och den genomsnittliga förändringen av eGFR<sub>cystatin C</sub> från baseline +2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i vecka 48.

Se produktresumén för kobicistat för mer information.

### Pediatrik population

Säkerheten för komponenterna i REZOLSTA utvärderades hos ungdomar, i åldern 12 till < 18 år med en vikt på minst 40 kg, i den kliniska studien GS-US-216-0128 (behandlingserfarna, virologiskt suppresserade, N = 7). Säkerhetsanalyser från denna studie på ungdomar identifierade inga nya säkerhetsproblem jämfört med den kända säkerhetsprofilen för darunavir och kobicistat hos vuxna patienter.

### Andra speciella populationer

#### *Patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller hepatit C-virus*

Det finns begränsad information om användningen av REZOLSTA hos patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller C-virus. Bland 1 968 behandlingserfarna patienter som fått darunavir samtidigt med ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hade 236 patienter en samtidig infektion med hepatit B eller C. Förhöjda transaminaser vid baseline och transaminasstegring under behandling var vanligare bland co-infekterade patienter jämfört de utan kronisk viral hepatit (se avsnitt 4.4).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.**

## **4.9 Överdoser**

Human erfarenhet av akut överdosering med REZOLSTA eller darunavir i kombination med kobicistat är begränsad. Engångsdoser om upp till 3 200 mg darunavir som oral lösning ensamt och upp till 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir i kombination med ritonavir har administrerats till friska frivilliga utan ogynnsamma symtomatiska effekter.

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av REZOLSTA. Behandling av överdos av REZOLSTA består av allmänna stödjande åtgärder inklusive grundläggande observation av patientens kliniska status. Eftersom darunavir och kobicistat i hög grad är proteinbundet är det mindre sannolikt att dialys är av värde för avlägsnande av den aktiva substansen.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR14

## Verkningsmekanism

Darunavir är en hämmare av dimeriseringen av och den katalytiska aktiviteten hos hiv-1-proteaset (KD är  $4,5 \times 10^{-12}$ M). Den hämmar selektivt delningen av hiv-kodade Gag-Pol polyproteiner i virusinfekterade celler och förhindrar därmed bildandet av fullt utvecklade infektiösa viruspartiklar.

Kobicistat är en mekanismbaserad hämmare av cytokrom P450 och underfamiljen CYP3A. Hämmning av CYP3A-medierad metabolism via kobicistat ökar systemisk exponering av CYP3A-substrat, t.ex. darunavir, där biotillgänglighet är begränsad och halveringstiden förkortad på grund av CYP3A-beroende metabolism.

## Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboriestedstammar och kliniska isolat av hiv-1 och laboriestedstammar av hiv-2 i akut infekterade T-cellsinjier, humana mononukleära celler från perifert blod och humana monocyter/makrofager med medianvärden för EC<sub>50</sub> mellan 1,2 och 8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml). Darunavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av hiv-1-grupp M (A, B, C, D, E, F, G) och grupp O primära isolat med EC<sub>50</sub>-värden mellan < 0,1 och 4,3 nM. Dessa EC<sub>50</sub>-värden ligger väl under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87 µM till > 100 µM.

Kobicistat har ingen detekterbar antiviral aktivitet mot hiv-1 och motverkar inte den antivirala effekten av darunavir.

## Resistens

*In vitro*-selektionen av darunavirresistenta virus från vildtyps hiv-1 var långsam (> 3 år). Selektade virus kunde inte växa i närvaro av darunavirkoncentrationer över 400 nM. Virus selektade under dessa förhållanden och som uppvisade nedsatt känslighet för darunavir (intervall: 23–50-faldig) innehöll 2 till 4 aminosyrasubstitutioner i proteasgenen. Den minskade känsligheten för darunavir för uppkomna virus i selekteringsexperimentet kunde inte förklaras av uppkomsten av dessa proteasmutationer.

Resistensprofilen hos REZOLSTA styrs av darunavir. Kobicistat selekterar inte några hiv-resistensmutationer på grund av dess brist på antiviral aktivitet. Resistensprofilen för REZOLSTA stöds av två fas III-studier utförda med darunavir/ritonavir på behandlingsnaiva (ARTEMIS) och behandlingserfarna (ODIN) patienter och analysen av 48-veckorsdata från studien GS-US-216-130 hos behandlingsnaiva och behandlingserfarna patienter.

Hos ART-naiva patienter som behandlas för första gången med REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen i kombination med andra ART observerades låga frekvenser som utvecklade resistens mot hiv-1-virus, och hos ART-erfarna patienter utan darunavir-RAMs som fick REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen i kombination med andra ART. I tabellen nedan visas utvecklingen av hiv-1-proteasmutationer och nedsatt känslighet mot hiv-proteashämmare vid virologisk svikt vid "endpoint" i studierna GS-US-216-130, ARTEMIS och ODIN.

|  | GS-US-216-0130 <sup>a</sup>   |  | ARTEMIS <sup>b</sup>   | ODIN <sup>b</sup>  |   |
|--|---|--|--|--|---|
|  | Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n = 295 | Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n = 18 | Behandlingsnaiva darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen n = 343 | Behandlingserfarna darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen n = 294 | Behandlingserfarna darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n = 296 |
| Antal patienter med virologisk svikt och genotypdata som utvecklar mutationer <sup>c</sup> vid endpoint, n/N |   |  |  |  |   |
| Primära (major) PI-mutationer  | 0/8   | 1/7  | 0/43   | 1/60   | 0/42  |
| PI RAMs  | 2/8   | 1/7  | 4/43   | 7/60   | 4/42  |



| Antal patienter med virologisk svikt och fenotypdata som visar nedsatt känslighet mot proteashämmare vid endpoint jämfört med baseline <sup>d</sup> , n/N |     |     |      |      |      |
|---|-----|-----|------|------|------|
| hiv-PI  |     |     |      |      |      |
| darunavir   | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/41 |
| amprenavir  | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/40 |
| atazanavir  | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 2/56 | 0/40 |
| indinavir   | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 2/57 | 0/40 |
| lopinavir   | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/40 |
| saquinavir  | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 0/56 | 0/40 |
| tipranavir  | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 0/58 | 0/41 |

- <sup>a</sup> Virologisk svikt utvald för resistenstest definierat som: aldrig suppresserat: hiv-1 RNA <1 log<sub>10</sub> reduktion från baseline och ≥ 50 kopior/ml vecka 8; bekräftad vid det efterföljande besöket. återfall: hiv-1 RNA < 50 kopior/ml följt av bekräftad hiv-1 RNA till ≥ 400 kopior/ml eller bekräftad > 1 log<sub>10</sub> hiv-1 RNA-ökning från lägsta värde; avbrytanden med hiv-1 RNA ≥ 400 kopior/ml vid sista besöket
- <sup>b</sup> Virologisk svikt baserad på TLOVR non-VF-censurerad algoritm (hiv-1 RNA >50 kopior/ml)
- <sup>c</sup> IAS-USA-listor
- <sup>d</sup> I GS-US-216-130 var baslinefenotypen inte tillgänglig

### Korsresistens

Ingen korsresistens med andra hiv-proteashämmare observerades vid virologisk svikt i GS-US-216-130-studien. Information om ARTEMIS och ODIN finns i tabellen ovan.

### Kliniska resultat

Den antiretrovirala effekten hos REZOLSTA beror på darunavirkomponenten. Aktiviteten hos kobicistat som en farmakokinetisk förstärkare till darunavir har påvisats i farmakokinetiska studier. I dessa farmakokinetiska studier överensstämde exponeringen av darunavir 800 mg förstärkt med kobicistat 150 mg med den som observerats vid förstärkning med ritonavir 100 mg. Darunavir som en komponent i REZOLSTA är bioekvivalent med darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen givet samtidigt som enskilda läkemedel (se avsnitt 5.2).

Bevis på effekt av REZOLSTA en gång dagligen är baserad på analysen av 48-veckorsdata från studien GS-US-216-130 på ART-naiva och ART-erfarna patienter, studien TMC114FD2HTX3001 på ART-naiva patienter och två fas III-studier, ARTEMIS och ODIN, utförda med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen på ART-naiva respektive ART-erfarna patienter.

### Beskrivning av kliniska studier med REZOLSTA på vuxna

*Effekt av darunavir 800 mg en gång dagligen administrerat samtidigt med 150 mg kobicistat en gång dagligen till ART-naiva och ART-erfarna patienter*

GS-US-216-130 är en enarmad, öppen fas III-studie som utvärderade farmakokinetik, säkerhet, tolerans och effekt av darunavir med kobicistat på 313 hiv-1-infekterade vuxna patienter (295 behandlingsnaiva och 18 behandlingserfarna). Dessa patienter fick darunavir 800 mg en gång dagligen kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen med en av prövaren utvald optimerad bakgrundsbehandling (OBR) som bestod av 2 aktiva NRTI.

Hiv-1-infekterade patienter som var lämpliga för den här studien hade vid screening en genotyp som inte visade några darunavir-RAMs och plasma-hiv-1 RNA ≥ 1 000 kopior/ml. I tabellen nedan visas effektdata i 48-veckorsanalysen från GS-US-216-130-studien:

|                                       | GS-US-216-130  |   |  |
|---------------------------------------|--|---|--|
| <i>Resultat vecka 48</i>              | <b>Behandlingsnaiva darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR<br/>n = 295</b> | <b>Behandlingserfarna darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR<br/>n = 18</b> | <b>Alla patienter darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + OBR<br/>n = 313</b> |
| hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup> | 245 (83,1 %)   | 8 (44,4 %)  | 253 (80,8 %)   |

|  |       |       |       |
|--|-------|-------|-------|
| genomsnittlig hiv-1 RNA log-förändring från baseline (log <sub>10</sub> kopior/ml) | -3,01 | -2,39 | -2,97 |
| Medianförändring av CD4+ cellantal från baseline <sup>b</sup>                      | +174  | +102  | +170  |

<sup>a</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

<sup>b</sup> Last Observation Carried Forward analys

*Effekt av den fasta doskombinationen darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen till ART-naiva patienter*

TMC114FD2HTX3001 är en randomiserad, dubbelblind fas III-studie med aktiv kontroll som utvärderar effekt och säkerhet för darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralafenamid jämfört med en fast doskombination av darunavir/kobicistat + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat. I behandlingsarmen med en fast doskombination av darunavir/kobicistat behandlades 363 hiv-1-infekterade vuxna behandlingsnaiva patienter.

Hiv-1-infekterade patienter som kvalificerade sig för denna studie hade plasma hiv-1 RNA  $\geq 1\ 000$  kopior/ml. Tabellen nedan visar 48 veckors effektdata för darunavir/kobicistat-armen i TMC114FD2HTX3001-studien:

|  | <b>TMC114FD2HTX3001 (darunavir/kobicistat-armen)</b>  |
|--|---|
| <b>Resultat i vecka 48</b>   | <b>Behandlingsnaiv darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfumarat<br/>N = 363</b> |
| hiv-1 RNA < 50 kopior/ml <sup>a</sup>                              | 321 (88,4 %)  |
| Virologisk svikt <sup>a</sup>                                      | 12 (3,3 %)  |
| Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret <sup>a</sup>            | 30 (8,3 %)  |
| CD4+ cellantal genomsnittlig förändring från baseline <sup>b</sup> | +173,8  |

<sup>a</sup> Beräknat enligt Snapshot-algoritmen.

<sup>b</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

Beskrivning av kliniska studier med darunavir/ritonavir på vuxna

*Effekt av darunavir 800 mg en gång dagligen administrerat samtidigt med 100 mg kobicistat en gång dagligen till ART-naiva patienter*

Bevis för klinisk effekt av darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen baseras på 192-veckorsdata från den randomiserade, kontrollerade, öppna fas III-studien ARTEMIS hos antiretroviralt behandlingsnaiva hiv-1-infekterade patienter, vilken jämför darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (givet två gånger dagligen eller en gång dagligen). Båda behandlingsgrupperna använde en fast bakgrundsbehandling bestående av tenofovirdisoproxilfumarat 300 mg en gång dagligen och emtricitabin 200 mg en gång dagligen.

Nedanstående tabell visar effektdata från 48- och 96-veckorsanalysen av ARTEMIS-studien:

| ARTEMIS   |   |  |   |   |   |   |
|---|---|--|---|---|---|---|
| Resultat  | Vecka 48 <sup>a</sup>   |  |   | Vecka 96 <sup>b</sup>   |   |   |
|   | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>en gång<br>dagligen<br>n=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 mg<br>dagligen<br>n=346 | Behandlings<br>differens<br>(95 % CI på<br>differensen) | Darunavir/<br>ritonavir<br>800/100 mg<br>en gång<br>dagligen<br>n=343 | Lopinavir/<br>ritonavir<br>800/200 m<br>g dagligen<br>n=346 | Behandlings<br>differens<br>(95 % CI på<br>differensen) |
| hiv-1 RNA<br>< 50 kopior/ml <sup>c</sup><br>Alla patienter                                    | 83,7 %<br>(287)   | 78,3 %<br>(271)  | 5,3 %<br>(-0,5; 11,2) <sup>d</sup>                      | 79,0 %<br>(271)   | 70,8 %<br>(245)   | 8,2 %<br>(1,7; 14,7) <sup>d</sup>                       |
| Med baseline<br>hiv-RNA<br>< 100 000  | 85,8 %<br>(194/226)   | 84,5 %<br>(191/226)  | 1,3 %<br>(-5,2; 7,9) <sup>d</sup>                       | 80,5 %<br>(182/226)   | 75,2 %<br>(170/226)   | 5,3 %<br>(-2,3; 13,0) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline<br>hiv-RNA<br>≥ 100 000  | 79,5 %<br>(93/117)  | 66,7 %<br>(80/120)   | 12,8 %<br>(1,6; 24,1) <sup>d</sup>                      | 76,1 %<br>(89/117)  | 62,5 %<br>(75/120)  | 13,6 %<br>(1,9; 25,3) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline<br>CD4+cell-<br>antal < 200  | 79,4%<br>(112/141)  | 70,3 %<br>(104/148)  | 9,2 %<br>(-0,8; 19,2) <sup>d</sup>                      | 78,7 %<br>(111/141)   | 64,9 %<br>(96/148)  | 13,9 %<br>(3,5; 24,2) <sup>d</sup>                      |
| Med baseline<br>CD4+ cell-<br>antal ≥ 200   | 86,6 %<br>(175/202)   | 84,3 %<br>(167/198)  | 2,3 %<br>(-4,6; 9,2) <sup>d</sup>                       | 79,2 %<br>(160/202)   | 75,3 %<br>(149/198)   | 4,0 %<br>(-4,3; 12,2) <sup>d</sup>                      |
| Medianförändring<br>av CD4+ cellantal<br>från baseline<br>(x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | +137  | +141   |   | +171  | +188  |   |

<sup>a</sup> Data baserat på analys vid vecka 48

<sup>b</sup> Data baserat på analys vid vecka 96

<sup>c</sup> Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

<sup>d</sup> Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

<sup>e</sup> Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

Non inferiority visades i virologiskt svar på behandlingen med darunavir/ritonavir, definierat som procentandel patienter med plasma hiv-1 RNA < 50 kopior/ml, (med den fördefinierade marginalen på 12 % för non-inferiority) för både Intent-To-Treat (ITT) och On Protocol (OP) populationerna i 48-veckorsanalysen. Dessa resultat bekräftades i analysen av data efter 96 veckors behandling i ARTEMIS-studien. Dessa resultat upprätthölls upp till 192 veckors behandling i ARTEMIS-studien.

*Effekten av darunavir 800 mg en gång dagligen administrerat samtidigt med 100 mg ritonavir en gång dagligen hos ART-erfarna patienter*

**ODIN** är en randomiserad, öppen fas III-studie som jämför darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen med darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hos ART-erfarna hiv-1-infekterade patienter, som i undersökning av genotyppersistens inte visat på förekomst av DRV-RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) och som hade hiv-1-RNA > 1 000 kopior/ml. Effektanalys är baserad på 48 veckors behandling (se tabell nedan). I båda grupperna användes en optimerad bakgrundsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTI.

| ODIN                                     |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Resultat                                 | Darunavir/ritonavir<br>800/100 mg en gång<br>dagligen + OBR<br>n = 294 | Darunavir/ritonavir<br>600/100 mg två gånger<br>dagligen+ OBR<br>n = 296 | Behandlingsskillnad<br>(95 % CI för<br>differensen) |
| hiv-1 RNA<br>< 50 kopior/ml <sup>a</sup> | 72,1 % (212)   | 70,9 % (210)   | 1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>                      |
| Med baseline<br>hiv-1 RNA (kopior/ml)    |  |  |   |
| < 100 000                                | 77,6 % (198/255)   | 73,2 % (194/265)   | 4,4 % (-3,0; 11,9)                                  |
| ≥ 100 000                                | 35,9 % (14/39)   | 51,6 % (16/31)   | -15,7 % (-39,2; 7,7)                                |

|  |                  |                  |                           |
|--|------------------|------------------|---------------------------|
| Med baseline CD4+ cellantal (x 10 <sup>6</sup> /l)                                   |                  |                  |                           |
| ≥ 100  | 75,1 % (184/245) | 72,5 % (187/258) | 2,6 % (-5,1; 10,3)        |
| < 100  | 57,1 % (28/49)   | 60,5 % (23/38)   | -3,4 % (-24,5; 17,8)      |
| Med hiv-1-subtyp   |                  |                  |                           |
| Typ B  | 70,4 % (126/179) | 64,3 % (128/199) | 6,1 % (-3,4; 15,6)        |
| Typ AE   | 90,5 % (38/42)   | 91,2 % (31/34)   | -0,7 % (-14,0; 12,6)      |
| Typ C  | 72,7 % (32/44)   | 78,8 % (26/33)   | -6,1 % (-2,6; 13,7)       |
| Annan <sup>c</sup>   | 55,2 % (16/29)   | 83,3 % (25/30)   | -28,2 % (-51,0; -5,3)     |
| Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup> | +108             | +112             | -5 <sup>d</sup> (-25; 16) |

<sup>a</sup> Beräkning enligt algoritmen TLOVR

<sup>b</sup> Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

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

<sup>d</sup> Skillnad i medeltal

<sup>e</sup> Last Observation Carried Forward analys

Efter 48 veckors behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen visade sig det virologiska svaret, definierat som andelen patienter med plasma hiv 1 RNA-nivå < 50 kopior/ml, inte vara sämre (vid den i förväg definierade non inferioritymarginalen på 12 %) än darunavir/ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen för både ITT- och OP-populationer.

REZOLSTA bör inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml eller CD4 + cellantal < 100 celler x 10<sup>6</sup>/l (se avsnitt 4.2 och 4.4). Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra hiv-1-subtyper än B.

### Pediatrik population

Användningen av REZOLSTA hos ungdomar i åldern 12 till <18 år med en vikt på minst 40 kg, stöds av studier på vuxna och studie GS-US-216-0128 på hiv-1-infekterade ungdomar där komponenterna i REZOLSTA utvärderats. Ytterligare stödande information finns i produktresuméerna för darunavir och kobicistat.

I den öppna fas II/III-studien GS-US-216-0128 utvärderades effekt, säkerhet och farmakokinetik av darunavir 800 mg och kobicistat 150 mg (administrerade som separata tabletter) och minst 2 NRTI hos 7 hiv-1-infekterade, behandlingserfarna och virologiskt suppresserade ungdomar (se avsnitt 5.2). Patienterna stod på en stabil antiretroviral behandling (i minst 3 månader), bestående av darunavir som administrerades med ritonavir, i kombination med 2 NRTI. Byte skedde från ritonavir till kobicistat 150 mg en gång dagligen och med fortsatt administrering av darunavir (N = 7) och 2 NRTI.

| <b>Virologiska resultat hos ART-erfarna, virologiskt suppresserade ungdomar vid vecka 48</b> |   |
|--|---|
| GS-US-216-0128   |   |
| Resultat vecka 48  | Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTI (N = 7) |
| Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml med FDA:s Snapshot-metod  | 85,7 % (6)                                  |
| Procentuell medianförändring av CD4+ jämfört med baseline <sup>a</sup>                       | -6,1 %                                      |
| Medianförändring av CD4+ cellantal jämfört med baseline <sup>a</sup>                         | -342 celler/mm <sup>3</sup>                 |

<sup>a</sup> Ej beräknat (observerade data).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för REZOLSTA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-1-infektion.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Darunavirexponering visade sig vara jämförbar i en biotillgänglighetsstudie mellan REZOLSTA och darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen vid steady-state och intag av mat hos friska individer.

Bioekvivalensen mellan REZOLSTA och darunavir/kobicistat 800/150 mg givet samtidigt som enskilda läkemedel fastställdes vid intag av mat och vid fasta hos friska individer.

### Absorption

#### *Darunavir*

Den absolut orala biotillgängligheten vid en engångsdos på 600 mg darunavir ensamt är cirka 37 %.

Darunavir absorberades snabbt efter oral administrering av REZOLSTA till friska individer. Maximal plasmakoncentration av darunavir i närvaro av kobicistat nås i allmänhet inom 3 till 4,5 timmar. Efter oral administrering av REZOLSTA till friska individer observerades maximala plasmakoncentrationer av kobicistat 2 till 5 timmar efter dosering.

Vid administrering med mat var den relativa exponeringen för darunavir 1,7 gånger högre jämfört med intag utan mat. REZOLSTA tabletter ska därför tas med mat. Typen av mat påverkar inte exponeringen av REZOLSTA.

### Distribution

#### *Darunavir*

Darunavir är till cirka 95 % bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt  $\alpha_1$ -glykoprotein i plasma.

Efter intravenös administrering var distributionsvolymen för darunavir ensamt  $88,1 \pm 59,0$  l (medelvärde  $\pm$  SD) och ökade till  $131 \pm 49,9$  l (medelvärde  $\pm$  SD) vid samtidig administrering med 100 mg ritonavir två gånger dagligen.

#### *Kobicistat*

Kobicistat är till 97-98 % bundet till humana plasmaproteiner och den genomsnittliga läkemedelskoncentrationen plasma-blod var cirka 2.

### Metabolism

#### *Darunavir*

*In vitro*-försök med humana levermikrosomer indikerar att darunavir primärt genomgår oxidativ metabolism. Darunavir metaboliseras i stor utsträckning via det hepatiska CYP-systemet och nästan uteslutande av isoenzym CYP3A4. En  $^{14}\text{C}$ -darunavirprovning på friska frivilliga visade att en majoritet av radioaktiviteten i plasma efter en engångsdos om 400/100 mg darunavir och ritonavir kunde hänföras till den aktiva modersubstansen. Minst 3 oxidativa metaboliter av darunavir har identifierats hos människa. Alla visade aktivitet som var minst 10-faldigt lägre än aktiviteten av darunavir mot hiv av vildtyp.

#### *Kobicistat*

Kobicistat metaboliseras via CYP3A- (huvudsaklig) och/eller CYP2D6 (mindre väsentlig)-medierad oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av  $^{14}\text{C}$ -kobicistat var 99 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma för kobicistat oförändrad. Låga nivåer av metaboliter observerades i urin och faeces och bidrar inte till den CYP3A-hämmande aktiviteten hos kobicistat.

### Eliminering

#### *Darunavir*

Efter en oral dos om 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % respektive 13,9 % av den administrerade dosen  $^{14}\text{C}$ -darunavir återfinnas i faeces respektive urin. Oförändrat darunavir

stod för cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i faeces respektive urin. Den terminala elimineringshalveringstiden för darunavir var cirka 15 timmar i kombination med ritonavir. Intravenös clearance av darunavir ensamt (150 mg) och i närvaro av lågdos ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme.

#### *Kobicistat*

Efter oral administrering av <sup>14</sup>C-kobicistat återfanns 86 % och 8,2 % av dosen i faeces respektive urin. Median terminal plasmahalveringstid för kobicistat efter administrering av REZOLSTA är cirka 3-4 timmar.

#### Särskilda populationer

##### Pediatrisk population

Tillgängliga farmakokinetiska data för de olika komponenterna i REZOLSTA tyder på att det inte fanns några kliniskt relevanta skillnader i exponering mellan vuxna och ungdomar. Dessutom har farmakokinetiken i den pediatrika patientgruppen för darunavir 800 mg administrerat tillsammans med kobicistat 150 mg studerats hos 7 ungdomar i åldern 12 till < 18 år med en vikt på minst 40 kg och som fick darunavir 800 mg tillsammans med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0128. Det geometriska medelvärdet för exponering hos ungdomar ( $AUC_{\tau}$ ) var liknande för darunavir och ökade med 19 % för kobicistat jämfört med exponeringarna som uppnåddes i vuxna som fick darunavir 800 mg tillsammans med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Skillnaden som observerades för kobicistat ansågs inte vara kliniskt relevant.

|  | <b>Vuxna i studie<br/>GS-US-216-0130,<br/>vecka 24<br/>(referens)<sup>a</sup><br/>Medelvärde (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>Ungdomar i studie<br/>GS-US-216-0128,<br/>dag 10<br/>(test)<sup>b</sup><br/>Medelvärde (%CV)<br/>GLSM</b> | <b>GLSM-ratio<br/>(90 % CI)<br/>(test/referens)</b> |
|--|---|--|---|
| N                                      | 60 <sup>c</sup>   | 7  |   |
| <b>DRV PK-<br/>parameter</b>           |   |  |   |
| $AUC_{\tau}$<br>(h.ng/ml) <sup>d</sup> | 81 646 (32,2)<br>77 534   | 80 877 (29,5)<br>77 217  | 1,00 (0,79-1,26)                                    |
| $C_{\max}$ (ng/ml)                     | 7 663 (25,1)<br>7 422   | 7 506 (21,7)<br>7 319  | 0,99 (0,83-1,17)                                    |
| $C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>        | 1 311 (74,0)<br>947   | 1 087 (91,6)<br>676  | 0,71 (0,34-1,48)                                    |
| <b>COBI PK-<br/>parameter</b>          |   |  |   |
| $AUC_{\tau}$<br>(h.ng/ml) <sup>d</sup> | 7 596 (48,1)<br>7 022   | 8 741 (34,9)<br>8 330  | 1,19 (0,95-1,48)                                    |
| $C_{\max}$ (ng/ml)                     | 991 (33,4)<br>945   | 1 116 (20,0)<br>1 095  | 1,16 (1,00-1,35)                                    |
| $C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>        | 32,8 (289,4)<br>17,2 <sup>e</sup>   | 28,3 (157,2)<br>22,0 <sup>e</sup>  | 1,28 (0,51-3,22)                                    |

<sup>a</sup> Vecka 24 intensiva PK-data från patienter som fick DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Dag 10 intensiva PK-data från patienter som fick DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 för  $AUC_{\tau}$  och  $C_{\tau}$ .

<sup>d</sup> Koncentration före dosering (0 timmar) användes som surrogat för koncentration vid 24 timmar i syfte att uppskatta  $AUC_{\tau}$  och  $C_{\tau}$  i studie GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N = 57 och N = 5 för GLSM av  $C_{\tau}$  i studie GS-US-216-0130 respektive studie GS-US-216\_0128.

#### Äldre

##### *Darunavir*

Begränsad information är tillgänglig för den här populationen. En populationsfarmakokinetisk analys av data från hiv-infekterade patienter visade att farmakokinetiken för darunavir inte avsevärt skiljer sig

inom det åldersintervall (18 till 75 år) från det som utvärderats hos hiv-infekterade patienter (n = 12, ålder ≥ 65 år) (se avsnitt 4.4). Endast begränsade data var dock tillgängliga för patienter över 65 år.

#### *Kobicistat*

Farmakokinetiken för kobicistat har inte utvärderats helt hos äldre (65 år och äldre).

#### Kön

##### *Darunavir*

En populationsfarmakokinetisk analys visade en någon högre exponering för darunavir (16,8 %) hos kvinnor infekterade med hiv jämfört med män. Skillnaden är inte kliniskt relevant.

##### *Kobicistat*

Inga kliniskt relevanta farmakokinetiska skillnader på grund av kön har identifierats för kobicistat.

#### Nedsatt njurfunktion

REZOLSTA har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

##### *Darunavir*

Resultaten från en massbalansstudie med <sup>14</sup>C-darunavir och ritonavir visade att cirka 7,7 % av den administrerade dosen darunavir utsöndras oförändrad i urinen.

Även om darunavir inte har studerats på patienter med nedsatt njurfunktion, visade den populationsfarmakokinetiska analysen att darunavirs farmakokinetik inte påverkades signifikant hos hiv-infekterade patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl mellan 30 och 60 ml/min, n = 20) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

##### *Kobicistat*

En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-hiv-1-infekterade patienter med gravt nedsatt njurfunktion (beräknad kreatininclearance lägre än 30 ml/min). Inga betydande skillnader av kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med gravt nedsatt njurfunktion och friska individer, vilket överensstämmer med låg renal clearance för kobicistat.

#### Nedsatt leverfunktion

REZOLSTA har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

##### *Darunavir*

Darunavir metaboliseras och elimineras primärt via levern. I en flerdosstudie med darunavir/ritonavir (600/100 mg) två gånger dagligen, sågs att de totala plasmakoncentrationerna av darunavir hos personer med lätt (Child-Pugh klass A, n=8) och måttlig (Child-Pugh klass B, n=8) nedsatt leverfunktion var jämförbara med dem hos friska försökspersoner. Koncentrationerna av obundet darunavir var dock ungefär 55 % (Child-Pugh klass A) respektive 100 % (Child-Pugh klass B) högre. Den kliniska relevansen för denna ökning är okänd, och darunavir/ritonavir ska därför användas med försiktighet. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion på darunavirs farmakokinetik har ännu inte studerats (se avsnitt 4.2, 4.3 och 4.4).

##### *Kobicistat*

Kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke-hiv-1-infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Inga kliniskt relevanta skillnader i kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt nedsatt funktion och friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för kobicistat hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på farmakokinetiken för kobicistat har inte studerats.

#### Samtidig infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus

Farmakokinetiska data i kliniska studier var otillräckliga för att fastställa effekten av infektion med hepatit B- och/eller hepatit C-virus på farmakokinetiken för darunavir och kobicistat (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Graviditet och postpartum

Behandling med REZOLSTA under graviditet leder till låg exponering för darunavir. Hos kvinnor som fick REZOLSTA under graviditetens andra trimester var genomsnittliga intraindividella värden för total darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  49 %, 56 % respektive 92 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var värdena för total darunavir  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  37 %, 50 % respektive 89 % lägre jämfört med postpartum. Den obundna fraktionen minskade också kraftigt, inklusive cirka 90 % minskning av  $C_{min}$ -nivåerna. Huvudorsaken till dessa låga exponeringar är en tydlig minskning av kobicistatexponeringen som en konsekvens av graviditetsassocierad enzyminduktion (se nedan).

| <b>Farmakokinetiska resultat för total darunavir efter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum</b> |  |   |   |
|--|--|---|---|
| <b>Farmakokinetik för total darunavir (medelvärde ± SD)</b>  | <b>Graviditetens andra trimester (n = 7)</b> | <b>Graviditetens tredje trimester (n = 6)</b> | <b>Postpartum (6-12 veckor) (n = 6)</b> |
| $C_{max}$ , ng/ml  | 4 340 ± 1 616                                | 4 910 ± 970                                   | 7 918 ± 2 199                           |
| $AUC_{24h}$ , ng.h/ml  | 47 293 ± 19 058                              | 47 991 ± 9 879                                | 99 613 ± 34 862                         |
| $C_{min}$ , ng/ml  | 168 ± 149                                    | 184 ± 99                                      | 1 538 ± 1 344                           |

Exponeringen för kobicistat var lägre under graviditet, vilket kan leda till suboptimal boostring med darunavir. Under graviditetens andra trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  50 %, 63 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  och  $C_{min}$  27 %, 49 % respektive 83 % lägre jämfört med postpartum.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Darunavir

Toxikologiska studier på djur har utförts med exponeringar upp till kliniska exponeringsnivåer med darunavir ensamt på mus, råtta och hund, och i kombination med ritonavir på råtta och hund.

Toxikologiska studier med upprepade doser på mus, råtta och hund visade endast begränsade effekter av behandling med darunavir. Hos gnagare identifierades målorganen som hematopoetiska systemet, blodkoaguleringsystemet, lever och tyreoidea. En varierande men begränsad minskning av röda blodkroppsp parametrar observerades, samt ökad aktiverad partiell tromboplastintid.

Förändringar observerades i lever (hepatocyt hypertrofi, vakuolisering, ökning av leverenzym) och tyreoidea (follikulär hypertrofi). Hos råtta gav kombinationen darunavir och ritonavir upphov till en mindre ökning av effekten på röda blodkroppsp parametrar, lever och tyreoidea och ökad förekomst av fibrosär i pankreas (endast hos hanråttor) jämfört med behandling med darunavir ensamt. Hos hund identifierades ingen betydande toxicitet eller speciella målorgan upp till exponeringar motsvarande klinisk exponering vid den rekommenderade dosen.

I en studie på råtta var antalet corpora lutea och implantationer lägre vid förekomst av maternell toxicitet. I övrigt sågs inga effekter på parning eller fertilitet vid behandling med darunavir upp till 1 000 mg/kg/dag och exponeringsnivåer under ( $AUC$ – 0,5-faldig) den kliniskt rekommenderade dosen hos människa. Upp till samma dosnivåer sågs ingen teratogenicitet med darunavir varken i råtta eller kanin vid behandling ensamt eller i mus vid behandling i kombination med ritonavir.

Exponeringsnivåerna var lägre än de vid den rekommenderade kliniska dosen hos människa. I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor orsakade darunavir med och utan ritonavir en övergående reduktion av kroppsviktökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre råttvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till råttvalpars exponering för den aktiva substansen via mjölk och/eller maternell toxicitet. Efter avvänjning påverkades inga funktioner av darunavir givet



ensamt eller i kombination med ritonavir. Hos ungråttor som fick darunavir fram till levnadsdag 23-26, sågs en ökad mortalitet, med konvulsioner hos några djur. Mellan levnadsdag 5 och 11 var exponeringen i plasma, lever och hjärna betydligt högre än hos vuxna råttor efter att motsvarande dos i mg/kg givits. Efter levnadsdag 23 var exponeringen jämförbar med den hos vuxna råttor. Den högre exponeringen var troligen åtminstone delvis beroende av att unga djur har omogna läkemedelsnedbrytande leverenzymmer. Ingen behandlingsrelaterad mortalitet sågs hos ungråttor doserade med 1 000 mg/kg darunavir (singeldos) på levnadsdag 26 eller 500 mg/kg (upprepade doser) från levnadsdag 23 till 50. Exponerings- och toxicitetsprofilerna var jämförbara med de som setts hos vuxna råttor.

På grund av osäkerhet kring graden av utveckling av den mänskliga blod-hjärnbarriären och leverenzymmer, ska REZOLSTA inte användas till barn under 3 år.

Darunavir utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmätning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Dygnsdoser på 150, 450 respektive 1 000 mg/kg gavs till möss, och doser på 50, 150 respektive 500 mg/kg gavs till råttor. Dosrelaterade ökning av förekomsten av hepatocellulära adenom och karcinom observerades hos han- och hondjur av båda arterna. Follikelcellsadenom i tyreoidea observerades hos hanråttor. Administrering av darunavir gav inte upphov till någon statistiskt signifikant ökning av förekomsten av någon annan benign eller malign tumörtyp hos möss eller råttor. De levercells- och tyreoideatumörer som observerats hos gnagare anses vara av begränsad relevans för människa. Upprepad administrering av darunavir till råttor orsakade hepatisk mikrosomal enzyminduktion och ökad eliminering av tyreoideahormon, vilket gör råttor men inte människor predisponerade för tyreoideatumörer. Vid de högsta testade doserna låg de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för darunavir vid samtidig administrering av ritonavir hos mus på mellan 0,4 och 0,7 gånger dem som observerats hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Motsvarande siffror för råttor var mellan 0,7 och 1 gånger.

Efter 2 års administrering av darunavir, vid samma exponering som hos människa eller lägre, observerades njurförändringar hos möss (nefros) och råttor (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir uppvisade ingen mutagenicitet eller gentoxicitet i ett batteri av analyser *in vitro* och *in vivo*, däribland bakteriell omvänd mutation (Ames), kromosomavvikelser i humana lymfocyter samt mikrokärntest på mus *in vivo*.

### Kobicistat

Prekliniska data i gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och toxicitet för reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Inga teratogena effekter observerades på råttor och kanin i toxicitetsstudier avseende utveckling. Hos råttor sågs ossifikationsförändringar i ryggraden och sternebra hos foster vid en dos som gav signifikant maternell toxicitet.

*Ex vivo*-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat har en låg potential för QT-förlängning och kan förlänga PR-intervallet något och minska den vänsterventrikulära funktionen vid genomsnittliga koncentrationer som är minst 10 gånger högre än den humana exponeringen vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen.

En långvarig karcinogenicitetsstudie med kobicistat på råttor visade tumörspecifik potential för denna art och anses inte ha någon relevans för människa. En långvarig karcinogenicitetsstudie på möss visade ingen karcinogen potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Hypromellos  
Kolloidal kiseldioxid  
Silicifierad mikrokristallin cellulosa  
Kros повідon  
Magnesiumstearat

#### Tablett, filmdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad  
Makrogol 3350  
Titandioxid  
Talk  
Röd järnoxid  
Svart järnoxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år  
6 veckor efter att burken öppnats.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Vit burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) innehållande 30 tabletter och en barnsäker förslutning av polypropylen (PP) med en induktionsförsegling.  
Förpackningsstorlek: en burk.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/967/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 november 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 31 juli 2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmdragerade tabletter  
darunavir/kobicistat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat) och 150 mg kobicistat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Används inom 6 veckor efter första öppnandet av burken.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/967/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

rezolsta

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletter  
darunavir/kobicistat

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat) och 150 mg kobicistat.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/14/967/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### REZOLSTA 800 mg/150 mg filmdragerade tabletter darunavir/kobicistat

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad REZOLSTA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar REZOLSTA
3. Hur du tar REZOLSTA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur REZOLSTA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad REZOLSTA är och vad det används för

##### Vad är REZOLSTA?

REZOLSTA innehåller de aktiva substanserna darunavir och kobicistat.

Darunavir tillhör en grupp hiv-läkemedel som kallas proteashämmare som verkar genom att minska mängden hiv i kroppen till en väldigt låg nivå. Det ges med kobicistat som ökar mängden darunavir i blodet.

Behandling med REZOLSTA stärker ditt immunsystem (din kropps naturliga försvar) och minskar risken att utveckla sjukdomar förknippade med hiv-infektion, men REZOLSTA är inte ett botemedel för hiv-infektion.

##### Vad används det för?

REZOLSTA används för att behandla vuxna och ungdomar som är 12 år eller äldre och som väger minst 40 kg, som är infekterade med hiv (se ”Hur du tar REZOLSTA”).

Du måste ta REZOLSTA tillsammans med andra läkemedel mot hiv. Din läkare kommer att diskutera med dig vilken läkemedelskombination som är bäst för dig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar REZOLSTA

##### Ta inte REZOLSTA

- om du är **allergisk** mot darunavir, kobicistat eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har **allvarlig leversjukdom**. Tala med din läkare om du är osäker på hur allvarlig din leversjukdom är. Ytterligare tester kan vara nödvändiga.

Informera läkaren om **alla** läkemedel du tar inklusive läkemedel som du tar genom munnen, inhalerar, injicerar eller smörjer på huden.

##### Kombinera inte REZOLSTA med något av följande läkemedel:

Om du tar något av dessa, fråga din läkare om du kan byta till ett annat läkemedel.

| Läkemedel   | Syfte med läkemedlet   |
|---|--|
| <i>Alfuzosin</i>  | för behandling av förstörd prostata  |
| <i>Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>                               | för att behandla vissa hjärtsjukdomar, t.ex. oregelbunden hjärtrytm  |
| <i>Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin</i>  | för att behandla krampanfall   |
| <i>Astemizol eller terfenadin</i>   | för att behandla allergisymtom   |
| <i>Kolkicin</i> (om du har njur-/leverproblem)  | för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber  |
| <i>Kombinationsläkemedel med lopinavir/ritonavir</i>  | anti-hiv-läkemedel   |
| <i>Rifampicin</i>   | för att behandla vissa infektioner såsom tuberkulos  |
| <i>Lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol</i>  | för att behandla psykiatriska tillstånd  |
| <i>Ergotalkaloider</i> som <i>ergotamin, dihydroergotamin, ergometrin</i> och <i>metylergonovin</i> | för att behandla migränhuvudvärk   |
| <i>Cisaprid</i>   | för att behandla vissa magproblem  |
| <i>Johannesört (Hypericum perforatum)</i>   | växtbaserat läkemedel som används vid lätt nedstämdhet och lindrig oro   |
| <i>Elbasvir/grazoprevir</i>   | för att behandla hepatit C-infektion   |
| <i>Lovastatin, simvastatin</i> och <i>lomitapid</i>   | för att sänka kolesterolnivåerna   |
| <i>Triazolam</i> eller <i>oralt</i> (tas via munnen) <i>midazolam</i>                               | för att hjälpa dig att sova och/eller för att lindra ångest  |
| <i>Sildenafil</i>   | för att behandla en hjärt- och lungsjukdom kallad pulmonell arteriell hypertoni. Sildenafil har andra användningsområden. Se avsnittet ”Andra läkemedel och REZOLSTA”. |
| <i>Avanafil</i>   | för att behandla erektionsproblem  |
| <i>Tikagrelor</i>   | för att förhindra att blodplättarna klumpar ihop sig vid behandling av patienter som har haft en hjärtinfarkt  |
| <i>Naloxegol</i>  | för att behandla förstoppning orsakad av opioider  |
| <i>Dapoxetin</i>  | för att behandla för tidig utlösning   |
| <i>Domperidon</i>   | för att behandla illamående och kräkningar   |

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar REZOLSTA.

Personer som tar REZOLSTA kan fortfarande utveckla infektioner eller andra sjukdomar som förknippas med hiv-infektion. Du måste ha regelbunden kontakt med läkare.

Personer som tar REZOLSTA kan få hudutslag. I sällsynta fall kan utslagen bli svåra eller potentiellt livshotande. Kontakta din läkare om du får hudutslag.

Utslag (vanligen lätta eller måttliga) kan förekomma mer frekvent hos patienter som tar både REZOLSTA och raltegravir (vid hiv-infektion) än hos patienter som bara tar ett av dessa läkemedel.

REZOLSTA har bara använts av ett begränsat antal patienter som är 65 år eller äldre. Om du tillhör denna åldersgrupp ska du diskutera med din läkare om du kan använda REZOLSTA.

Kontrollera följande punkter och berätta för din läkare om någon av dessa gäller dig.

- Tala om för din läkare om du tidigare har haft **problem med levern**, inklusive hepatit B- eller C-infektion. Läkaren kan bedöma hur allvarlig din leversjukdom är innan han/hon beslutar om du kan ta REZOLSTA.
- Tala om för läkaren om du tidigare har haft **problem med njurarna**. Läkaren överväger noggrant om du ska få behandling med REZOLSTA.

- Tala om för din läkare om du har **diabetes**. REZOLSTA kan öka sockernivåerna i blodet.
- Tala omedelbart om för din läkare om du noterar några **symtom på infektion** (till exempel förstorade lymfknutor eller feber). Hos vissa patienter med framskriden hiv-infektion och som tidigare har haft ovanliga infektioner på grund av ett försvagat immunförsvar (opportunistisk infektion), kan tecken och symtom på inflammation från tidigare infektioner uppkomma kort efter att behandlingen med hiv-läkemedel påbörjats. Man tror att dessa symtom beror på en förbättring av kroppens immunsvär, som gör det möjligt för kroppen att bekämpa infektioner som kan ha funnits utan att ge tydliga symtom.
- Förutom opportunistiska infektioner kan **autoimmuna störningar** (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din hiv-infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter att behandlingen påbörjades. Om du märker något symtom på infektion eller andra symtom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart så att du kan få nödvändig behandling.
- Tala om för din läkare om du har **blödarsjuka**. REZOLSTA kan öka risken för blödningar.
- Tala om för din läkare om du är **allergisk mot sulfonamider** (som t.ex. används för att behandla vissa infektioner).
- Tala om för din läkare om du märker av **problem med muskler och skelett**. Vissa patienter som tar antiviral kombinationsbehandling kan utveckla en skelettsjukdom som kallas osteonekros (död benvävnad på grund av förlust av blodtillförsel till skelettet). Detta kan vara mer troligt vid långtidsbehandling mot hiv, allvarliga skador på immunsystemet, övervikt eller användning av alkohol eller andra läkemedel som kallas kortikosteroider. Tecken på osteonekros är stela och värkande leder (speciellt i höft, knä och skuldra) och svårigheter att röra sig. Om du märker några av dessa symtom ska du kontakta din läkare.

## Barn och ungdomar

**REZOLSTA ska inte användas till barn som är yngre än 12 år eller som väger mindre än 40 kg.**

## Andra läkemedel och REZOLSTA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Det finns vissa läkemedel som **du inte får kombinera** med REZOLSTA. Dessa anges ovan under rubriken ”**Kombinera inte REZOLSTA med något av följande läkemedel**”.

REZOLSTA får inte användas med ett annat antiretroviralt läkemedel som innehåller en förstärkare eller ett annat antiretroviralt läkemedel som kräver förstärkning. I vissa fall kan doseringen av andra läkemedel behöva ändras. Tala därför alltid om för din läkare om du tar andra läkemedel mot hiv och följ noggrant läkarens anvisningar om vilka läkemedel som kan kombineras.

Effekterna av REZOLSTA kan minska om du tar något av följande läkemedel. Tala om för läkaren om du tar:

- *bosentan* (för att behandla hjärtsjukdom)
- *dexametason* (för injektion) (kortikosteroid)
- *efavirenz, etravirin, nevirapin* (för att behandla hiv-infektion)
- *rifapentin, rifabutin* (för att behandla bakteriella infektioner).

Effekterna av andra läkemedel kan påverkas om du tar REZOLSTA och din läkare kan vilja ta några ytterligare blodprover. Tala om för läkaren om du tar:

- *amlodipin, karvedilol, diltiazem, disopyramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol, verapamil* (för hjärtsjukdom) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan vara förhöjda.
- *apixaban, dabigatranetexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarin, klopidogrel* (för att minska blodets levring) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna kan förändras.
- *klonazepam* (för att förhindra krampanfall).

- östrogenbaserade hormonella preventivmedel eller hormonell ersättningsbehandling. REZOLSTA kan minska deras effekt. Om dessa används som preventivmetod rekommenderas alternativa icke-hormonella preventivmetoder
- *etinyloestradiol/drospirenon*. REZOLSTA kan öka risken för förhöjda kaliumnivåer orsakade av drospirenon.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (för att sänka kolesterolnivåerna). Risken för muskelskada kan vara ökad. Läkaren kommer att utvärdera vilken kolesterolsänkande behandling som passar din specifika situation bäst.
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (för att dämpa immunsystemet) eftersom behandlingseffekten eller biverkningarna av dessa läkemedel kan vara ökade.
- *kortikosteroider inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon*. Dessa läkemedel används för att behandla allergier, astma, inflammatoriska tarmsjukdomar, inflammation i hud, ögon, leder och muskler samt andra inflammatoriska tillstånd. Dessa läkemedel tas vanligen genom munnen, inhaleras, injiceras eller smörjes på huden. Om alternativa läkemedel inte kan användas ska dessa läkemedel bara användas efter medicinsk utvärdering och under noggrann kontroll av din läkare med avseende på biverkningar av kortikosteroider.
- *buprenorfin/naloxon, metadon* (läkemedel för att behandla opioidberoende)
- *salmeterol* (läkemedel för att behandla astma)
- *artemeter/lumefantrin* (ett kombinationspreparat mot malaria)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (läkemedel för att behandla cancer)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psykiatriska läkemedel)
- *klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (läkemedel för att behandla sömnbesvär eller ångest)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller för att behandla en hjärt- och lungsjukdom som kallas pulmonell arteriell hypertoni)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (för att behandla hepatit C-infektion)
- *fesoterodin, solifenacin* (för att behandla problem med urinvägarna).

Din läkare kan vilja ta några ytterligare blodprover och doseringen av andra läkemedel kan behöva ändras eftersom behandlingseffekt eller biverkningar hos antingen det andra läkemedlet, eller Rezolsta, kan påverkas om de kombineras. Tala om för läkaren om du tar:

- *dabigatranetexilat, edoxaban, warfarin* (för att minska blodets levring)
- *alfentanil* (kraftigt och kortverkande injicerbart smärtstillande läkemedel som används vid operationer)
- *digoxin* (för att behandla vissa hjärtsjukdomar)
- *klaritromycin* (antibiotika)
- *klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, isavukonazol, posakonazol* (mot svampinfektioner). *Vorikonazol* ska bara tas efter en medicinsk bedömning
- *rifabutin* (mot bakterieinfektioner)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (för erektionsproblem eller högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *amitriptylin, desipramin, imipramin, nortriptylin, paroxetin, sertralin, trazodon* (för att behandla depression och ångest)
- *maraviroc* (för att behandla hiv-infektion)
- *kolkicin* (för att behandla gikt eller familjär medelhavsfeber). Om du har nedsatt njur- och/eller leverfunktion se avsnitt ”**Kombinera inte REZOLSTA med något av följande läkemedel**”.
- *bosentan* (för att behandla högt blodtryck i blodkärlen i lungorna)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam när de tas som en injektion* (läkemedel för att behandla sömnproblem och/eller ångest)
- *metformin* (för att behandla typ 2-diabetes)
- *fentanyl, oxikodon, tramadol* (för att behandla smärta)

Detta är **inte** en fullständig lista över läkemedel. Informera hälso- och sjukvårdspersonalen om **alla** läkemedel du tar.



### **Graviditet och amning**

Tala omedelbart om för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid. Gravida kvinnor ska inte ta REZOLSTA.

På grund av risken för biverkningar hos ammade spädbarn ska kvinnor inte amma om de får REZOLSTA

Amning rekommenderas inte för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken. Om du ammar eller funderar på att börja att amma ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil och använd inte maskiner om du känner dig yr efter att ha tagit REZOLSTA.

### **REZOLSTA innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

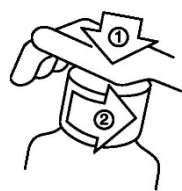
## **3. Hur du tar REZOLSTA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Du måste ta REZOLSTA varje dag och alltid med mat. REZOLSTA fungerar inte på rätt sätt utan mat. Du måste äta en måltid eller ett mellanmål senast 30 minuter innan du tar REZOLSTA. Typen av mat är inte viktig.

- Svälj tabletten hel med dryck, t.ex. vatten eller mjölk. Tala om för läkaren om du har svårt att svälja REZOLSTA. Tabletten kan delas med en tablettedlare. När du har delat tabletten ska hela dosen (båda halvorna) tas omedelbart med dryck, t.ex. vatten eller mjölk.
- Ta de andra hiv-läkemedel du använder i kombination med REZOLSTA enligt läkarens rekommendation

### **Öppna det barnsäkra locket.**



Plastburken har ett barnsäkert lock och ska öppnas enligt följande:

- Tryck ned plastkorken samtidigt som du vrider den moturs.
- Ta bort locket.

### **Om du har tagit för stor mängd av REZOLSTA**

Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Om du har glömt att ta REZOLSTA**

Om du märker detta **inom 12 timmar** skall du ta tabletterna omedelbart. Ta alltid tabletterna med mat. Om du märker det **senare än 12 timmar** efter missad dos ska du hoppa över tabletterna och ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du kräks efter att ha tagit REZOLSTA**

Om du kräks **inom 4 timmar** efter att ha tagit läkemedlet ska du så snart som möjligt ta ytterligare en dos REZOLSTA tillsammans med mat. Om du kräks **mer än 4 timmar** efter att ha tagit läkemedlet behöver du inte ta någon ytterligare dos REZOLSTA förrän vid ditt nästa ordinarie doseringstillfälle.

Kontakta läkare **om du är osäker** på vad du ska göra om du missar en dos eller om du kräks.

## **Sluta inte ta REZOLSTA utan att först kontakta läkaren**

Efter att behandlingen har startat ska du inte avsluta den om inte läkaren sagt att du ska göra det.

Anti-hiv-läkemedel kan få dig att känna dig bättre. Även om du känner dig bättre ska du inte sluta ta REZOLSTA. Tala först med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodlipider kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

### **Tala om för din läkare om du drabbas av någon av följande biverkningar**

Leverproblem som ibland kan vara allvarliga har rapporterats. Din läkare bör ta blodprov innan du påbörjar behandling med REZOLSTA. Om du har kronisk hepatit B- eller C-infektion bör din läkare ta blodprov oftare eftersom du har en ökad risk att utveckla leverproblem. Tala med din läkare om tecken och symtom på leverproblem. Dessa kan inkludera guldfärgning av huden eller ögonvitorna, mörk (tefärgad) urin, blek avföring (tarmrörelser), illamående, kräkningar, aptitlöshet, eller smärta, värk eller smärta och obehag på höger sida under revbenen.

En vanlig biverkan av REZOLSTA är hudutslag (oftare vid användning i kombination med raltegravir), klåda. Utslagen är vanligen milda till måttliga. Ett hudutslag kan också vara ett symtom på en sällsynt, allvarlig situation. Det är därför viktigt att du talar med din läkare om du får hudutslag. Din läkare kommer att råda dig hur man handskas med dina symtom eller om REZOLSTA måste stoppas.

Andra allvarliga biverkningar som setts hos upp till 1 av 10 användare var diabetes. Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) har rapporterats hos upp till 1 av 100 användare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- diarré, illamående

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- allergiska reaktioner som klåda
- nedsatt aptit
- onormala drömmar
- kräkning, smärta i eller svullnad av buken, matsmältningsbesvär, gasbildning
- muskelsmärta
- trötthet
- onormala blodprovresultat, som vissa tester av levern eller njurarna. Läkaren kommer att förklara dessa för dig.
- svaghet.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos 1 av 100 användare)

- symtom på infektion eller autoimmuna störningar (immunreakiveringssyndrom)
- osteonekros (död skelettvävnad till följd av nedsatt blodtillförsel till skelettet)
- bröstförstoring
- onormala blodprovresultat, såsom vissa prover av bukspottkörteln, hög sockernivå, avvikande halter av blodfetter (lipider). Läkaren kommer att förklara dessa för dig.

- allergiska reaktioner som nässelutslag (urtikaria), kraftig svullnad av hud eller andra vävnader (oftast läppar eller ögon)
- allvarliga utslag med blåsor och flagnande hud, särskilt kring mun, näsa, ögon och könsorgan.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- en reaktion som kallas DRESS [kraftiga utslag som kan följas av feber, trötthet, svullnad av ansikte eller lymfkörtlar, ökade eosinofiler (typ av vita blodkroppar), effekt på lever, njure eller lunga]
- darunavirkristaller i njurarna vilket orsakar njursjukdom.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): hudutslag som kan bli svåra eller potentiellt livshotande:

- hudutslag med blåsor och fjällande hud på stora delar av kroppen
- röda hudutslag täckta med små varfyllda knölar som kan sprida sig över kroppen, ibland med feber.

Vissa biverkningar är typiska för hiv-läkemedel som tillhör samma grupp som REZOLSTA. Dessa är:

- muskelvärk, ömhet eller svaghet. I sällsynta fall har dessa muskelbesvär varit allvarliga.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur REZOLSTA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel längre än 6 veckor efter första öppnandet av burken.

REZOLSTA kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är darunavir and kobicistat. En tablett innehåller 800 mg darunavir (som etanolat) och 150 mg kobicistat.
- Övriga innehållsämnen är hypromellos, silicifierad mikrokristallin cellulosa, kolloidial vattenfri kiseldioxid, krospovidon, magnesiumstearat. Filmdrageringen innehåller poly(vinylalkohol) – delvis hydrolyserad, titandioxid, polyetylen glykol (makrogol), talk, röd järnoxid och svart järnoxid.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Filmdragerad, rosa, oval tablett med TG präglad på ena sidan och 800 på andra sidan.  
30 tabletter i en plastburk.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

**Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

**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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.