

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg darunavir (som ethanolat) og 150 mg cobicistat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Lyserød, oval tablet på 23 mm x 11,5 mm med "800" præget på den ene side og "TG" på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

REZOLSTA er indiceret, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, til behandling af humant immundefektvirus 1 (hiv-1)-infektion hos voksne og unge (i alderen 12 år og derover og som vejer mindst 40 kg).

Genotypebestemmelse skal være vejledende for brugen af REZOLSTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes af en læge, der har erfaring med håndtering af hiv-infektion.

#### Dosering

Det anbefalede dosisregime til voksne og unge fra 12 år, som vejer mindst 40 kg, er en tablet taget en gang dagligt i forbindelse med et måltid.

#### *ART-naive patienter*

Den anbefalede dosis REZOLSTA er en filmovertrukken tablet en gang dagligt i forbindelse med et måltid.

#### *ART-erfarne patienter*

En REZOLSTA filmovertrukken tablet, en gang dagligt, i forbindelse med et måltid, kan anvendes til patienter, der tidligere har været eksponeret for antiretrovirale lægemidler, men ikke har mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAM)\*, og som har plasma-hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+-celletal  $\geq 100 \times 10^6$  celler/l (se pkt. 4.1).

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

Hos alle andre ART-erfarne patienter eller i tilfælde, hvor der ikke foreligger hiv-1-genotypebestemmelse, er REZOLSTA ikke egnet. Der skal i stedet anvendes et andet antiretroviralt behandlingsregime. Se produktresuméerne for andre antiretrovirale lægemidler for yderligere oplysninger om dosering.

#### *Rådgivning om glemte doser*

Patienter skal informeres om, at hvis en dosis REZOLSTA glemmes i op til 12 timer efter det tidspunkt, hvor den sædvanligvis tages, skal den glemte dosis tages sammen med mad hurtigst

muligt. Hvis det bliver opdaget senere end 12 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelse af en dosis, skal den glemte dosis springes over, og patienten skal fortsætte efter den sædvanlige doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 4 timer efter at have taget lægemidlet, skal patienten tage en ny dosis REZOLSTA sammen med et måltid så snart som muligt. Hvis patienten kaster op senere end 4 timer efter at have taget lægemidlet, skal patienten ikke tage en ny dosis REZOLSTA før næste planlagte tidspunkt.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger for denne population, og REZOLSTA skal derfor anvendes med forsigtighed til patienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen farmakokinetiske data vedrørende anvendelse af REZOLSTA til patienter med nedsat leverfunktion.

Darunavir og cobicistat metaboliseres i leveren. Separate studier med darunavir/ritonavir og cobicistat tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion. Dog skal REZOLSTA anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse af darunavir eller cobicistat til patienter med svært nedsat leverfunktion. Alvorlig leverfunktionsnedsættelse kan medføre øget eksponering for darunavir og/eller cobicistat og forværring af deres sikkerhedsprofil. REZOLSTA må derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er vist, at cobicistat nedsætter den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Behandling med REZOLSTA bør ikke initieres hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, hvis dosisjustering på basis af kreatininclearance for et samtidigt administreret lægemiddel (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdisoproxilfumarat (som furamat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipivoxil) er nødvendig (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

På grund af cobicistats og darunavirs meget begrænsede renale elimination, kræves der ingen særlige forholdsregler eller dosisjusteringer af REZOLSTA hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hverken darunavir, cobicistat eller kombinationen af disse er blevet undersøgt hos patienter i dialyse, og der kan derfor ikke gives nogen anbefalinger for disse patienter (se pkt. 5.2).

Der henvises til produktresuméet for cobicistat for yderligere oplysninger.

#### *Pædiatrisk population*

REZOLSTAs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter i alderen 3 til 11 år, eller som vejer < 40 kg, er ikke klarlagt (se pkt. 4.4 og 5.3). Der foreligger ingen data. REZOLSTA bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 3 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerhed (se pkt. 4.4 og 5.3).

#### *Graviditet og post partum*

Behandling med REZOLSTA under graviditet fører til lav eksponering for darunavir (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med REZOLSTA bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med REZOLSTA, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir/ritonavir kan overvejes som et alternativ.

## Administration

### Oral anvendelse

Tabletten skal sluges hel for at sikre administration af hele dosen af både darunavir og cobicistat. Til patienter, som ikke kan sluge tabletten hel, kan REZOLSTA deles i to med en tabletdeler. Hele dosen skal tages straks efter deling.

Patienterne bør informeres om at tage REZOLSTA inden for 30 minutter efter indtagelse af et måltid (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Co-administration med stærke CYP3A-induktorer, som f.eks. de nedenfor anførte lægemidler, på grund af risikoen for tab af terapeutisk virkning (se pkt. 4.5):

- carbamazepin, phenobarbital, phenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- perikon (*Hypericum perforatum*).

Co-administration med lægemidler, som f.eks. de nedenfor anførte produkter, på grund af risikoen for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- colchicin, ved anvendelse hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.5)
- rifampicin
- sekalealkaloider (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, quetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administreret oralt (om forsigtighed ved parenteral administration af midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- ticagrelor.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Regelmæssig kontrol af virologisk respons anbefales. Ved manglende eller tab af virologisk respons bør patienten testes for resistens.

Darunavir bindes hovedsageligt til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein. Denne proteinbinding er koncentrationsafhængig, hvilket indikerer, at bindingskapaciteten mættes. Derfor kan placering af lægemidler, der i udstrakt grad bindes til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein, ikke udelukkes (se pkt. 4.5).

### ART-erfarne patienter

REZOLSTA bør ikke anvendes til behandlingserfarne patienter med en eller flere DRV-RAM hiv-1 RNA  $\geq 100\ 000$  kopier/ml eller CD4+-celletal  $< 100 \times 10^6$  celler/l (se pkt. 4.2).

Kombinationer med andre optimerede baggrundsregimer (OBR'er) end  $\geq 2$  NRTI'er er ikke undersøgt hos denne population.

Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B (se pkt. 5.1).

### Graviditet

Det er påvist, at behandling med 800/150 mg darunavir/cobicistat i det andet og tredje trimester fører til lav eksponering for darunavir med en reduktion i værdierne for  $C_{min}$  på ca. 90 % (se pkt. 5.2). Værdierne for cobicistat falder og giver muligvis ikke tilstrækkelig boostning. Den betydelige reduktion i eksponeringen for darunavir kan medføre virologisk svigt og en øget risiko for overførsel af hiv-infektion fra mor til barn. Behandling med REZOLSTA bør derfor ikke påbegyndes under graviditet, og kvinder, som bliver gravide under behandling med REZOLSTA, bør skiftes til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Darunavir i kombination med en lav dosis ritonavir kan overvejes som et alternativ.

### Ældre

Da der kun foreligger begrænsede oplysninger om brug af REZOLSTA til patienter over 65 år, skal der udvises forsigtighed, og der skal tages højde for den hyppigere forekomst af nedsat leverfunktion, samtidig sygdomme og andre behandlinger (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Alvorlige hudreaktioner

I det kliniske udviklingsprogram for darunavir/ritonavir (N=3 063) blev der rapporteret alvorlige hudreaktioner, som kunne være ledsaget af feber og/eller forhøjede aminotransferaser, hos 0,4 % af patienterne. DRESS (hududslæt med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapporteret i sjældne tilfælde (< 0,1 %), og efter markedsføringen er toksisk epidermal nekrolyse og akut generaliseret eksantematøs pustulose blevet rapporteret. Ved symptomer på alvorlige hudreaktioner skal REZOLSTA straks seponeres. Disse reaktioner kan omfatte, men er ikke begrænset til, alvorligt udslæt eller udslæt ledsaget af feber, almen utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blæredannelse, mundsår, konjunktivitis, hepatitis og/eller eosinofili.

Udslæt forekom hyppigere hos behandlingserfarne patienter, der blev behandlet med darunavir/ritonavir + raltegravir, end hos patienter, der fik darunavir/ritonavir uden raltegravir eller raltegravir uden darunavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

### Sulfonamidallergi

Darunavir indeholder en sulfonamid-del. REZOLSTA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt sulfonamidallergi.

### Hepatotoksicitet

Lægemedelinduceret hepatitis (f.eks. akut hepatitis, cytolytisk hepatitis) er blevet rapporteret efter anvendelse af darunavir/ritonavir. Under det kliniske udviklingsprogram (N=3 063) rapporteredes hepatitis hos 0,5 % af de patienter, der fik antiretroviral kombinationsbehandling med darunavir/ritonavir. Patienter med eksisterende leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis B eller C, har en øget risiko for leverfunktionsanomalier, herunder alvorlige og potentielt dødelige leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling af hepatitis B eller C henvises der til den relevante produktinformation for disse lægemidler.

Relevante laboratorieundersøgelser bør udføres før behandling med REZOLSTA, og patienterne bør monitoreres under behandlingen. Monitorering for forhøjet ASAT/ALAT bør overvejes hos patienter med underliggende kronisk hepatitis eller cirrose og hos patienter med forhøjede aminotransferaser før behandlingen – specielt i de første mange måneder af REZOLSTA-behandling.

Ved nyopstået eller forværret leverdysfunktion (med klinisk signifikant forhøjede leverenzymer og/eller symptomer såsom træthed, anoreksi, kvalme, gulsot, mørk urin, ømhed over leveren, hepatomegali) hos patienter, der tager REZOLSTA, skal det omgående overvejes midlertidigt at afbryde eller helt seponere behandlingen.

### Patienter med co-eksisterende tilstande

#### *Nedsat leverfunktion*

Sikkerheden og virkningen af REZOLSTA, darunavir eller cobicistat er ikke blevet fastslået hos patienter med alvorlige, underliggende leversygdomme. REZOLSTA er derfor kontraindiceret til patienter med svært nedsat leverfunktion. På grund af en stigning i plasmakoncentrationen af ubundet darunavir bør REZOLSTA anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er vist, at cobicistat nedsætter den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin. Denne påvirkning af serumkreatinin, som fører til et fald i den estimerede kreatininclearance, skal tages i betragtning, når REZOLSTA administreres til patienter, hvor den estimerede kreatininclearance anvendes som vejledning for den kliniske behandling, herunder dosisjustering af samtidigt administrerede lægemidler. Der henvises til produktresuméet for cobicistat for yderligere oplysninger.

Behandling med REZOLSTA bør ikke initieres hos patienter med kreatininclearance under 70 ml/min, hvis dosisjustering på basis af kreatininclearance er nødvendigt for et samtidigt administreret lægemiddel (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoproxil (som fumarat, fosfat eller succinat) eller adefovirdipivoxil) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Der gælder ingen særlige forholdsregler eller dosisjusteringer hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da darunavir og cobicistat i høj grad bindes til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at disse lægemidler vil blive fjernet i signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse (se pkt. 4.2 and 5.2).

Der foreligger i øjeblikket ikke tilstrækkelige data til at afgøre, om co-administration af tenofoviridisoproxil og cobicistat er forbundet med en større risiko for renale bivirkninger sammenlignet med regimer, der omfatter tenofoviridisoproxil uden cobicistat.

#### *Patienter med hæmofili*

Der har været rapporter om øget blødningstendens, herunder spontane hudhæmatomer og hæmartrose hos patienter med type A- og B-hæmofili, der blev behandlet med hiv-PI (proteasehæmmere). Hos nogle patienter blev der givet supplerende faktor VIII. I mere end halvdelen af de rapporterede tilfælde fortsatte behandlingen med hiv-PI, eller behandlingen blev genoptaget, hvis den havde været afbrudt. En kausal sammenhæng har været foreslået, selvom virkningsmekanismen ikke er blevet belyst. Patienter med hæmofili skal derfor være opmærksomme på risikoen for øget blødningstendens.

### Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for hiv. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

### Osteonekrose

Omend ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidbehandling, alkoholforbrug, alvorlig immunsuppression, højt BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose,

især hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de oplever ømhed, smerter eller stivhed i led eller bevægelsesbesvær.

#### Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første uger eller måneder efter påbegyndelse af CART. Relevante eksempler omfatter cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii* (tidligere *Pneumocystis carinii*). Alle symptomer på inflammation skal vurderes og behandling påbegyndes ved behov. Derudover er der observeret reaktivering af herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir co-administreret med lavdosis ritonavir.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel og kan være mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

#### Interaktioner med lægemidler

Der er indberettet livstruende og dødelige lægemiddelinteraktioner hos patienter, der blev behandlet med colchicin og stærke CYP3A- og P-glykoprotein (P-gp)-hæmmere (se pkt. 4.5).

REZOLSTA bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt lægemiddel, der kræver farmakokinetisk forstærkning, da der ikke er fastsat doseringsanbefalinger for en sådan kombination. REZOLSTA bør ikke anvendes sammen med præparater, der indeholder ritonavir, eller regimer, der indeholder ritonavir eller cobicistat.

I modsætning til ritonavir inducerer cobicistat ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Hvis der skiftes fra ritonavir til cobicistat som farmakokinetisk forstærker, skal der udvises forsigtighed de første to uger af REZOLSTA-behandlingen, især hvis dosis af eventuelle samtidigt administrerede lægemidler er blevet titreret eller justeret, mens ritonavir blev anvendt som farmakokinetisk forstærker.

#### Pædiatrisk population

REZOLSTA anbefales ikke til pædiatriske patienter (3 til 11 år). REZOLSTA bør ikke anvendes til pædiatriske patienter under 3 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

REZOLSTA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da REZOLSTA indeholder darunavir og cobicistat, kan interaktioner, som er identificeret med darunavir (i kombination med cobicistat eller med lavdosis ritonavir) eller med cobicistat, muligvis forekommer med REZOLSTA. Interaktionsstudier med darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir og cobicistat er kun udført hos voksne.

#### Lægemidler, der kan påvirkes af darunavir/cobicistat

Darunavir er en CYP3A-hæmmer, en svag CYP2D6-hæmmer og en P-gp-hæmmer. Cobicistat er en mekanismebaseret CYP3A-hæmmer og en svag CYP2D6-hæmmer. Cobicistat hæmmer transportørerne P-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Det forventes ikke,

at cobicistat hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19, eller at det inducerer CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 eller P-gp (MDR1).

Co-administration af darunavir/cobicistat med lægemidler, der primært metaboliseres af CYP3A eller transporteres af P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3, kan forårsage øget systemisk eksponering for sådanne lægemidler, hvilket kan øge eller forlænge både den terapeutiske virkning og bivirkninger (se pkt. 4.3 eller tabellen nedenfor).

REZOLSTA må ikke kombineres med lægemidler, der er meget afhængige af CYP3A i forbindelse med clearance, og for hvilke øget systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (snævert terapeutisk indeks).

Co-administration af REZOLSTA med lægemidler, der har aktive metabolitter dannet af CYP3A, kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af disse aktive metabolitter, hvilket potentielt kan føre til tab af deres terapeutiske virkning. Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen nedenfor.

#### Lægemidler, der påvirker eksponeringen for darunavir/cobicistat

Darunavir og cobicistat metaboliseres via CYP3A. Lægemidler, der inducerer CYP3A-aktivitet, må forventes at øge clearance af darunavir og cobicistat, hvilket kan medføre en lavere plasmakoncentration af darunavir og cobicistat (f.eks. efavirenz, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, perikon) (se pkt. 4.3 og interaktionstabellen nedenfor).

Co-administration af REZOLSTA og andre lægemidler, der hæmmer CYP3A, kan nedsætte clearance af darunavir og cobicistat og medføre øgede plasmakoncentrationer af darunavir og cobicistat (f.eks. antimykotiske azoler som clotrimazol). Disse interaktioner er beskrevet i interaktionstabellen nedenfor.

REZOLSTA bør ikke anvendes sammen med præparater eller regimer, der indeholder ritonavir eller cobicistat. REZOLSTA bør ikke anvendes i kombination med de enkelte indholdsstoffer i REZOLSTA (darunavir eller cobicistat). REZOLSTA bør ikke anvendes i kombination med et andet antiretroviralt lægemiddel, der kræver farmakokinetisk forstærkning, da der ikke er fastsat doseringsanbefalinger for en sådan kombination.

#### Interaktionstabel

Forventede interaktioner mellem REZOLSTA og antiretrovirale og non-antiretrovirale lægemidler er anført i tabellen nedenfor og er baseret på de identificerede interaktioner med darunavir/ritonavir, med darunavir/cobicistat og med cobicistat.

Interaktionsprofilen for darunavir afhænger af, om ritonavir eller cobicistat benyttes som farmakokinetisk forstærker. Der kan derfor være forskellige anbefalinger for brug af darunavir sammen med andre lægemidler. Det er angivet i tabellen nedenfor, hvis anbefalingerne for REZOLSTA er forskellige fra dem for darunavir boostet med lavdosis ritonavir. Se produktresuméet for PREZISTA for yderligere oplysninger.

Listen nedenfor med eksempler på lægemiddelinteraktioner er ikke fyldestgørende. Derfor skal mærkningen af hvert lægemiddel, som administreres sammen med REZOLSTA, gennemgås for information reletet til metabolismevejen, interaktions mekanismerne, potentielle risici og konkrete forholdsregler, som skal tages i forbindelse med co-administration.

<b>INTERAKTIONER OG DOSISANBEFALINGER MED ANDRE LÆGEMIDLER</b>		
<b>Eksempler på lægemidler efter terapeutisk område</b>	<b>Interaktioner</b>	<b>Anbefalinger vedrørende co-administration</b>
<b>ANTIRETROVIRALE MIDLER MOD HIV</b>		
<b>Integrasehæmmere</b>		
Dolutegravir	Baseret på teoretiske overvejelser forventes det ikke, at dolutegravir påvirker farmakokinetikken af REZOLSTA.	REZOLSTA og dolutegravir kan anvendes uden dosisjustering.
Raltegravir	Visse kliniske studier tyder på, at raltegravir kan forårsage et beskedent fald i darunavirs plasmakoncentration.	Aktuelt synes raltegravirs påvirkning af darunavirs plasmakoncentration ikke at være klinisk relevant. REZOLSTA og raltegravir kan anvendes uden dosisjusteringer.
<b>Nukleos(t)id-revers-transkriptase-hæmmere (NRTI'er) mod hiv</b>		
Didanosin 400 mg en gang dagligt	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.	REZOLSTA og didanosin kan anvendes uden dosisjustering. Når didanosin co-administreres med REZOLSTA, skal didanosin administreres på tom mave 1 time før eller 2 timer efter REZOLSTA (som tages i forbindelse med et måltid).
Tenofovirdisoproxil*  *studiet blev udført med tenofovirdisoproxilfumarat	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af tenofovir. (P-glykoprotein-hæmning)	REZOLSTA og tenofovirdisoproxil kan anvendes uden dosisjustering. Monitorering af nyrefunktionen kan være indiceret, når REZOLSTA gives i kombination med tenofovirdisoproxil, især hos patienter med underliggende systemisk eller renal sygdom og hos patienter, der tager nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Den anbefalede dosis af emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg en gang dagligt ved brug sammen med REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	På grund af forskellig eliminationsvej for de andre NRTI-midler (dvs. emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), der primært udskilles via nyrerne, og abacavir, hvis metabolisering ikke medieres af CYP, forventes der ikke nogen lægemiddelinteraktioner mellem disse lægemidler og REZOLSTA.	REZOLSTA kan anvendes sammen med disse NRTI-midler uden dosisjustering.
<b>Non-nukleos(t)id-revers-transkriptase-hæmmere (NNRTI'er) mod hiv</b>		
Efavirenz	Baseret på teoretiske overvejelser forventes efavirenz at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Co-administration af REZOLSTA og efavirenz frarådes.  Denne anbefaling er forskellig fra ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.



Etravirin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes etravirin at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Co-administration af REZOLSTA og etravirin frarådes.  Denne anbefaling er forskellig fra ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.
Nevirapin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes nevirapin at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat (CYP3A-induktion). REZOLSTA forventes at øge plasmakoncentrationen af nevirapin. (CYP3A-hæmning)	Co-administration af REZOLSTA og nevirapin frarådes.  Denne anbefaling er forskellig fra ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.
Rilpivirin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af rilpivirin. (CYP3A-hæmning)	REZOLSTA og rilpivirin kan co-administreres uden dosisjusteringer, da den forventede stigning i rilpivirin-koncentrationen ikke betragtes som klinisk relevant.
<b>CCR5-ANTAGONIST</b>		
Maraviroc 150 mg to gange dagligt	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af maraviroc. (CYP3A-hæmning)	Den anbefalede dosis af maraviroc er 150 mg to gange dagligt ved co-administration med REZOLSTA. Der henvises til produktresuméet for maraviroc for yderligere oplysninger.
<b>Alfa<sub>1</sub>-RECEPTOR-ANTAGONISTER</b>		
Alfuzosin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af alfuzosin. (CYP3A-hæmning)	Samtidig administration af REZOLSTA og alfuzosin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>ANÆSTETIKA</b>		
Alfentanil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af alfentanil.	Samtidig brug med REZOLSTA kan nødvendiggøre nedsættelse af alfentanildosis og kræver overvågning for risici i forbindelse med forlænget eller forsinket respirationsdepression.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminium/magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.	REZOLSTA og antacida kan anvendes samtidig uden dosisjustering.
<b>MIDLER MOD ANGINA PECTORIS/ANTIARYTMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid Lidocain (systemisk) Mexiletin Propafenon  Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Forsigtighed tilrådes, og monitorering af den terapeutiske koncentration anbefales om muligt, når disse antiarytmika co-administreres med REZOLSTA.  Samtidig administration af amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, quinidin eller ranolazin og REZOLSTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Digoxin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af digoxin. (P-glykoprotein-hæmning)	Det anbefales initialt at give den lavest mulige dosis digoxin til patienter i behandling med REZOLSTA. Digoxindosis skal titreres forsigtigt for at opnå den ønskede kliniske effekt samtidig med, at patientens generelle kliniske tilstand vurderes.
<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes clarithromycin at øge plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-hæmning) Koncentrationen af clarithromycin øges muligvis ved co-administration med REZOLSTA. (CYP3A-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, når clarithromycin kombineres med REZOLSTA.  Der henvises til produktresuméet for clarithromycin for den anbefalede dosis ved anvendelse til patienter med nedsat nyrefunktion.
<b>ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTHÆMMENDE MIDLER</b>		
Apixaban Rivaroxaban	Baseret på teoretiske overvejelser kan co-administration af REZOLSTA med disse antikoagulantia øge koncentrationen af antikoagulansen. (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning)	Co-administration af REZOLSTA sammen med et direkte oralt antikoagulans (DOAK), der metaboliseres af CYP3A4 og transporteres af P-gp, frarådes, da det kan medføre en øget blødningsrisiko.
Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelt dosis:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 164 %  <u>darunavir/cobicistat 800/150 mg én gang dagligt:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C <sub>max</sub> ↑ 99 %	Klinisk monitorering og dosisreduktion er påkrævet ved co-administration af REZOLSTA og et DOAK, der transporteres af P-gp, men som ikke metaboliseres af CYP3A4, herunder dabigatranetexilat og edoxaban.
Ticagrelor	Baseret på teoretiske overvejelser kan administration af REZOLSTA og ticagrelor øge koncentrationen af ticagrelor. (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning)	Samtidig administration af REZOLSTA og ticagrelor er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Clopidogrel	Baseret på teoretiske overvejelser forventes co-administration af REZOLSTA med clopidogrel at nedsætte plasmakoncentrationen af clopidogrels aktive metabolit, hvilket kan reducere clopidogrels trombocythæmmende aktivitet	Co-administration af REZOLSTA med clopidogrel frarådes. Det anbefales at bruge andre trombocythæmmende midler, som ikke påvirkes af CYP-hæmning eller -induktion (f.eks. prasugrel, se pkt. 4.3).
Warfarin	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA muligvis ændre plasmakoncentrationen af warfarin.	Det anbefales at monitorere <i>International Normalised Ratio</i> (INR), når warfarin co-administreres med REZOLSTA.
<b>ANTIPILEPTIKA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes disse antiepileptika at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Co-administration af REZOLSTA og disse antiepileptika er kontraindicerede (se pkt. 4.3).

Clonazepam	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge koncentrationen af clonazepam. (hæmning af CYP3A)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af REZOLSTA og clonazepam.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Naturlægemidler Perikon	Baseret på teoretiske overvejelser forventes perikon at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Co-administration af perikon og REZOLSTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Paroxetin Sertralin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning) Tidligere data med ritonavir-boostet darunavir har dog vist en nedsat plasmakoncentration af disse antidepressiva (ukendt mekanisme); sidstnævnte kan være specifikt for ritonavir.	Hvis det påtænkes at anvende disse antidepressiva sammen med REZOLSTA, anbefales klinisk monitorering, og det kan være nødvendigt at justere dosis af det pågældende antidepressivum.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af metformin. (MATE1-hæmning)	Omhyggelig monitorering af patienten og justering af metformindosis anbefales, hvis patienten får REZOLSTA.
<b>ANTIEMETIKA</b>		
Domperidon	Ikke undersøgt.	Co-administration af domperidon og REZOLSTA er kontraindiceret.
<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af antimykotika, og plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat kan øges af de pågældende antimykotika. (CYP3A-hæmning og/eller P-gp-hæmning)	Der skal udvises forsigtighed, og klinisk monitorering anbefales.  Hvis samtidig administration er nødvendig, må den daglige dosis af itraconazol ikke overskride 200 mg.
Voriconazol	Koncentrationen af voriconazol kan øges eller nedsættes ved co-administration med REZOLSTA.	Voriconazol bør ikke kombineres med REZOLSTA, medmindre en risk/benefit-vurdering retfærdiggør brugen af voriconazol.
<b>MIDLER MOD ARTHRITIS URICA</b>		
Colchicin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af colchicin. (CYP3A- og/eller P-glykoprotein-hæmning)	Dosisreduktion eller afbrydelse af colchicin anbefales hos patienter med normal nyre- og leverfunktion, hvis behandling med REZOLSTA er nødvendig. Kombination af colchicin og REZOLSTA er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.3).

<b>MALARIAMIDLER</b>		
Artemether/lumefantrin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af lumefantrin. (CYP3A-hæmning)	REZOLSTA og artemether/lumefantrin kan anvendes uden dosisjusteringer. Der skal dog udvises forsigtighed på grund af den øgede eksponering for lumefantrin.
<b>ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER</b>		
Rifampicin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes rifampicin at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Kombinationen af rifampicin og REZOLSTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes disse antimykobakterielle midler at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Co-administration af REZOLSTA og rifabutin og rifapentin frarådes. Hvis kombination er nødvendig, er den anbefalede rifabutindosis 150 mg 3 gange om ugen på faste dage (for eksempel mandag-onsdag-fredag). Øget overvågning for rifabutin-associerede bivirkninger herunder neutropeni og uveitis er nødvendig på grund af en forventet øget eksponering for rifabutin. Yderligere reduktion af rifabutindosis er ikke undersøgt. Det skal tages i betragtning, at en dosis på 150 mg to gange ugentligt muligvis ikke giver en optimal eksponering for rifabutin, hvilket kan medføre risiko for rifabutinresistens og behandlingssvigt. Der skal tages højde for de officielle retningslinjer for korrekt behandling af tuberkulose hos hiv-inficerede patienter.  Denne anbefaling er forskellig fra ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.
<b>ANTINEOPLASTIKA</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin  Everolimus Irinotecan	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse antineoplastika. (CYP3A-hæmning)	Koncentrationen af disse lægemidler øges muligvis ved co-administration med REZOLSTA og kan således muligvis resultere i en øget forekomst af de bivirkninger, som normalt er forbundet med disse lægemidler. Der skal udvises forsigtighed ved kombination af disse antineoplastika og REZOLSTA.  Samtidig brug af everolimus eller irinotecan og REZOLSTA frarådes.

<b>ANTIPSYKOTIKA</b>		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af REZOLSTA og perphenazin, risperidon eller thioridazin. Dosisreduktion af disse neuroleptika bør overvejes ved co-administration med REZOLSTA.
Lurasidon Pimozid Sertindol Quetiapin		Kombination af lurasidon, pimozid, quetiapin eller sertindol og REZOLSTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>BETABLOKKERE</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse betablokkere. (CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af REZOLSTA og disse betablokkere, og lavere dosis af disse betablokkere bør overvejes.
<b>CALCIUMANTAGONISTER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse calciumantagonister. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hæmning)	Klinisk monitorering af terapeutisk virkning og bivirkninger anbefales, når disse lægemidler co-administreres med REZOLSTA.
<b>KORTIKOSTEROIDER</b>		
Kortikosteroider, der primært metaboliseres via CYP3A (bl.a. betamethason, budesonid, fluticason, mometason, prednison og triamcinolon).	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse kortikosteroider. (CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af REZOLSTA og kortikosteroider (alle administrationsveje), der metaboliseres via CYP3A kan øge risikoen for systemiske kortikosteroid-bivirkninger, herunder Cushings syndrom og binyrebarksuppression.  Samtidig administration af CYP3A-metaboliserede kortikosteroider anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel for patienten opvejer risikoen. Patienterne skal i givet fald overvåges for systemiske kortikosteroid-bivirkninger.  Kortikosteroider, som er mindre afhængige af CYP3A-metabolisering, f.eks. beclomethason, bør overvejes, navnlig ved langvarig brug.
Dexamethason (systemisk)	Baseret på teoretiske overvejelser forventes (systemisk) dexamethason at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexamethason skal anvendes med forsigtighed ved kombination med REZOLSTA.

<b>ENDOTELINRECEPTOR-ANTAGONISTER</b>		
Bosentan	Baseret på teoretiske overvejelser forventes bosentan at nedsætte plasmakoncentrationen af darunavir og/eller cobicistat. (CYP3A-induktion) REZOLSTA forventes at øge plasmakoncentrationen af bosentan. (CYP3A-hæmning)	Det frarådes at co-administrere REZOLSTA med bosentan.
<b>DIREKTE VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER MOD HEPATITIS C (HCV)</b>		
<b>NS3-4A-hæmmere</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA øge eksponeringen for grazoprevir. (OATP1B- og CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af REZOLSTA og elbasvir/grazoprevir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA øge eksponeringen for glecaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hæmning)	Det frarådes at co-administrere REZOLSTA og glecaprevir/pibrentasvir.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHÆMMERE</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg en gang dagligt): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C <sub>max</sub> ↑ 319 % atorvastatin C <sub>min</sub> ND  Rosuvastatin (10 mg en gang dagligt): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C <sub>max</sub> ↑ 277 % rosuvastatin C <sub>min</sub> ND  Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin og simvastatin. (CYP3A-hæmning og/eller transport)	Samtidig brug af en HMG-CoA-reduktasehæmmer og REZOLSTA øger muligvis plasmakoncentrationen af det lipidsænkende stof, hvilket kan medføre bivirkninger så som myopati.  Hvis der er behov for co-administration af en HMG-CoA-reduktasehæmmer og REZOLSTA, anbefales det at starte med den lavest mulige dosis og titrere op til den ønskede kliniske virkning samtidig med at sikkerheden overvåges.
Lovastatin Simvastatin		Samtidig brug af REZOLSTA og lovastatin eller simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>ANDRE LIPIDMODIFICERENDE MIDLER</b>		
Lomitapid	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge eksponeringen for lomitapid ved co-administration. (CYP3A-hæmning)	Co-administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORANTAGONISTER</b>		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.	REZOLSTA kan co-administreres med H <sub>2</sub> -receptorantagonister uden dosisjusteringer.

<b>IMMUNSUPPRIMERENDE MIDLER</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse immunsuppressiva. (CYP3A-hæmning)	Ved co-administration er terapeutisk lægemiddelmonitorering af det immunsupprimerende middel nødvendig.  Samtidig brug af everolimus og REZOLSTA frarådes.
<b>INHALEREDE BETA-AGONISTER</b>		
Salmeterol	Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af salmeterol. (CYP3A-hæmning)	Samtidig brug af salmeterol og REZOLSTA frarådes. Kombination kan medføre øget risiko for kardiovaskulære bivirkninger af salmeterol inklusive QT-forlængelse, palpitationer og sinustakykardi.
<b>NARKOTISKE ANALGETIKA/BEHANDLING AF OPIOIDAFHÆNGIGHED</b>		
Buprenorphin/naloxon	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA muligvis øge plasmakoncentrationen af buprenorphin og/eller norbuprenorphin.	Dosisjustering af buprenorphin er muligvis ikke nødvendig ved co-administration med REZOLSTA, men omhyggelig klinisk monitorering for tegn på opioidtoksicitet anbefales.
Methadon	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA muligvis øge plasmakoncentrationen af methadon.  Der blev observeret et lille fald i plasmakoncentrationen af methadon med ritonavir-boostet darunavir. Se produktresuméet for darunavir for yderligere oplysninger.	Justering af methadondosis forventes ikke at være nødvendig, når behandling med REZOLSTA påbegyndes. Klinisk monitorering anbefales, da justering af vedligeholdelsesdosis kan være nødvendig hos nogle patienter.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA muligvis øge plasmakoncentrationen af disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hæmning)	Klinisk monitorering anbefales ved co-administration af REZOLSTA med disse analgetika.
<b>ØSTROGENBASERET PRÆVENTION</b>		
Drospirenon (3 mg en gang dagligt)  Ethinylestradiol (0,02 mg en gang dagligt)  Norethisteron	Drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C <sub>max</sub> ↑ 15 % drospirenon C <sub>min</sub> ND  Ethinylestradiol AUC ↓ 30 % ethinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % ethinylestradiol C <sub>min</sub> ND  Baseret på teoretiske overvejelser kan REZOLSTA muligvis ændre plasmakoncentrationen af norethisteron. (CYP3A-hæmning, UGT/SULT-induktion)	Alternativ eller yderligere prævention anbefales ved co-administration af østrogenbaseret prævention med REZOLSTA. Patienter, som anvender østrogener som hormonerstatningsbehandling, skal monitoreres klinisk for tegn på østrogenmangel. Når REZOLSTA co-administreres med et lægemiddel, som indeholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grund af risikoen for hyperkaliæmi.
<b>OPIOID ANTAGONISTER</b>		
Naloxegol	Ikke undersøgt.	Co-administration af REZOLSTA og naloxegol er kontraindiceret.

<b>PHOSPHODIESTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-HÆMMERE</b>		
<p>Til behandling af erektil dysfunktion</p> <p>Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse PDE-5-hæmmere. (CYP3A-hæmning)</p>	<p>Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af REZOLSTA og PDE-5-hæmmere til behandling af erektil dysfunktion. Hvis samtidig brug af REZOLSTA og sildenafil, vardenafil eller tadalafil er indiceret, anbefales det at give en enkeltdosis sildenafil på højst 25 mg i løbet af 48 timer, en enkeltdosis vardenafil på højst 2,5 mg i løbet af 72 timer eller en enkeltdosis tadalafil på højst 10 mg i løbet af 72 timer.</p> <p>Samtidig administration af avanafil og REZOLSTA er kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p>
<p>Til behandling af pulmonal arteriel hypertension</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes REZOLSTA at øge plasmakoncentrationen af disse PDE-5-hæmmere. (CYP3A-hæmning)</p>	<p>En sikker og effektiv dosis af sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension co-administreret med REZOLSTA er ikke fastlagt. Der er øget risiko for sildenafil-relaterede bivirkninger (inklusive synsforstyrrelser, hypotension, forlænget erektion og synkope). Co-administration af REZOLSTA og sildenafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p> <p>Co-administration af REZOLSTA og tadalafil til behandling af pulmonal arteriel hypertension frarådes.</p>
<b>PROTONPUMPEHÆMMERE</b>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Baseret på teoretiske overvejelser forventes der ingen mekanistisk interaktion.</p>	<p>REZOLSTA kan co-administreres med protonpumpehæmmere uden dosisjustering.</p>





har vist, at cobicistat udskilles i mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos ammede spædbørn skal kvinder informeres om, at de ikke må amme, hvis de behandles med REZOLSTA.

For at undgå overførsel af hiv til spædbarnet anbefales det, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af darunavir eller cobicistat på fertiliteten hos mennesker. Der sås ingen virkninger på parring eller fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Baseret på dyrestudier forventes der ingen effekt på parring eller fertilitet i forbindelse med REZOLSTA.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

REZOLSTA kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om svimmelhed under behandling med regimer, der indeholder darunavir administreret samtidig med cobicistat, hos nogle patienter. Dette skal der tages højde for ved vurdering af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Den samlede sikkerhedsprofil for REZOLSTA er baseret på tilgængelige kliniske studiedata fra darunavir boosted med enten cobicistat eller ritonavir, fra cobicistat og fra data for darunavir/ritonavir efter markedsføringen.

Da REZOLSTA indeholder darunavir og cobicistat, kan der forventes de samme bivirkninger, der er forbundet med de enkelte stoffer.

De hyppigst rapporterede bivirkninger i de poolede data fra fase III-studiet GS-US-216-130 og REZOLSTA-armen i fase III-studiet TMC114FD2HTX3001 var diarré (23 %), kvalme (17 %), udslæt (13 %) og hovedpine (10 %). Alvorlige bivirkninger var diabetes mellitus, (lægemiddel-) overfølsomhed, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), udslæt, Stevens-Johnsons syndrom og opkastning. Disse alvorlige bivirkninger forekom alle hos én patient (0,1 %) med undtagelse af udslæt, som forekom hos 4 patienter (0,6 %).

De hyppigste bivirkninger indberettet under det kliniske udviklingsprogram med darunavir/ritonavir og som spontane indberetninger er diarré, kvalme, udslæt, hovedpine og opkastning. De hyppigste alvorlige bivirkninger er akut nyresvigt, myokardieinfarkt, immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS), trombocytopeni, osteonekrose, diarré, hepatitis og pyreksi.

I 96-ugers-analysen svarede sikkerhedsprofilen for darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt hos behandlingsnaive patienter til profilen for darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos behandlingserfarne patienter med undtagelse af kvalme, der sås hyppigere hos behandlingsnaive patienter. Det drejede sig især om lettere kvalme.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse (SOC) og hyppighedskategori. Inden for hver hyppighedskategori er bivirkningerne anført efter aftagende alvorlighed. Hyppighedskategorierne defineres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger med darunavir/cobicistat hos voksne patienter

<b>MedDra systemorganklasse Hyppighedskategori</b>	<b>Bivirkning</b>
<i>Immunsystemet</i>	
almindelig	(lægemiddel)overfølsomhed
ikke almindelig	immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)
<i>Metabolisme og ernæring</i>	
almindelig	anoreksi, hyperkolesterolæmi, hypertriglyceridæmi
ikke almindelig	diabetes mellitus, dyslipidæmi, hyperglykæmi, hyperlipidæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>	
almindelig	unormale drømme
<i>Nervesystemet</i>	
meget almindelig	hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
meget almindelig	diarré, kvalme
almindelig	opkastning, abdominalsmerter, abdominal distention, dyspepsi, flatulens
ikke almindelig	akut pankreatitis, forhøjede pankreasenzymmer
<i>Lever og galdeveje</i>	
almindelig	forhøjede leverenzymer
ikke almindelig	hepatitis*, cytolytisk hepatitis*
<i>Hud og subkutane væv</i>	
meget almindelig	udslæt (herunder makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst, kløende udslæt, generaliseret udslæt og allergisk dermatitis)
almindelig	pruritus
ikke almindelig	Stevens-Johnsons syndrom <sup>#</sup> , angioødem, urticaria
sjælden	eosinofili og systemiske symptomer* som reaktion over for lægemidlet
ikke kendt	toksisk epidermal nekrolyse*, akut generaliseret eksantematøs pustulose*
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	
almindelig	myalgi
ikke almindelig	osteonekrose*
<i>Nyrer og urinveje</i>	
sjælden	krystallinsk nefropati* <sup>§</sup>
<i>Det reproduktive system og mammae</i>	
ikke almindelig	gynækomasti*
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
almindelig	træthed, asteni

<i>Undersøgelser</i>	
almindelig	forhøjet kreatinin i blodet

- \* Disse bivirkninger er ikke blevet rapporteret i kliniske studier med darunavir/cobicistat, men er blevet observeret ved behandling med darunavir/ritonavir og kan også forventes med darunavir/cobicistat.
- # Hvis man også tager de kliniske studiedata for DRV/COBI/emtricitabin/tenofovirafenamid med i betragtning, forekom Stevens-Johnsons syndrom sjældent (hos 1 ud af 2 551 patienter), hvilket stemmer overens med det kliniske studieprogram for DRV/rtv (se Alvorlige hudreaktioner under pkt. 4.4).
- § Bivirkning identificeret efter markedsføring. I overensstemmelse med retningslinjerne for produktresuméer (2. revision, september 2009) blev hyppigheden af denne bivirkning efter markedsføring fastsat ved hjælp af "Rule of 3".

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Udslæt*

I kliniske studier med darunavir/ritonavir og darunavir/cobicistat var udslættet for det meste let til moderat og debuterede ofte i løbet af de første fire behandlingsuger, hvorefter det fortog sig under den fortsatte behandling (se pkt. 4.4). De poolede data i et enkelt-armet studie, hvor darunavir 800 mg en gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt og andre antiretrovirale lægemidler blev undersøgt, samt i en arm i et studie, hvor REZOLSTA 800/150 mg en gang dagligt og andre antiretrovirale lægemidler blev administreret, viste, at 1,9 % af patienterne måtte afbryde behandlingen på grund af udslæt.

### *Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Muskuloskeletale anomalier*

Der har været rapporter om forhøjet CPK (kreatinkinase), myalgi, myositis og, i sjældne tilfælde, rabdomyolyse i forbindelse med hiv-proteasehæmmere, især i kombination med NRTI'er.

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, især hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

### *Immunrekonstitutionsinflammatorisk syndrom (IRIS)*

Hos hiv-patienter med alvorlig immundefekt på tidspunktet for initiering af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan der opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller resterende opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set. Den rapporterede tid til udbrud er variabel og kan være mange måneder efter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

### *Blødninger hos hæmofilipatienter*

Der har været rapporter om hyppigere spontane blødninger hos patienter med hæmofili, der fik antiretrovirale proteasehæmmere (se pkt. 4.4).

### *Nedsat estimeret kreatininclearance*

Det er vist, at cobicistat nedsætter den estimerede kreatininclearance på grund af hæmning af den tubulære sekretion af kreatinin i nyrene. En stigning i serumkreatinin på grund af cobicistats hæmmende virkning overstiger normalt ikke 0,4 mg/dl.

Cobicistats virkning på serumkreatinin blev undersøgt i et fase I-studie med patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n=12) og let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 50-79 ml/min, n=18). Ændringen i den estimerede glomerulære filtrationshastighed udregnet ved hjælp af Cockcroft-Gault-metoden (eGFR<sub>CG</sub>) fra *baseline* blev observeret inden for 7 dage efter behandlingsstart med cobicistat 150 mg blandt patienter med normal nyrefunktion ( $-9,9 \pm 13,1$  ml/min) og let til moderat nedsat nyrefunktion ( $-11,9 \pm 7,0$  ml/min). Disse fald i eGFR<sub>CG</sub>-værdien var reversible efter seponering af cobicistat og påvirkede ikke den faktiske glomerulære filtrationshastighed, bestemt ved clearance af teststoffet iohexol.

I et enkelt-armet fase III-studie (GS-US-216-130) blev der i uge 2 rapporteret et fald i eGFR<sub>CG</sub>, som forblev stabil indtil uge 48. Den gennemsnitlige ændring i eGFR<sub>CG</sub> var -9,6 ml/min. fra *baseline* ved uge 2 og -9,6 ml/min. ved uge 48. I REZOLSTA-armen i fase III-studiet TMC114FD2HTX3001 var den gennemsnitlige ændring i eGFR<sub>CG</sub> fra *baseline* -11,1 ml/min. ved uge 48, og den gennemsnitlige ændring i eGFR<sub>cystatin c</sub> fra *baseline* var +2,9 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> ved uge 48.

Der henvises til produktresuméet for cobicistat for yderligere oplysninger.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden af komponenterne i REZOLSTA blev evalueret hos unge i alderen 12 til under 18 år, som vejede mindst 40 kg, i det kliniske forsøg GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk suppresserede, N = 7). Sikkerhedsanalyser i dette studie med unge patienter identificerede ingen nye sikkerhedsproblemer sammenlignet med den kendte sikkerhedsprofil for darunavir og cobicistat hos voksne patienter.

### Andre særlige populationer

#### *Patienter co-inficeret med hepatitis B og/eller hepatitis C*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om brug af REZOLSTA hos patienter co-inficeret med hepatitis B og/eller C. Blandt 1 968 behandlingserfarne patienter, der fik darunavir co-administreret med ritonavir, 600/100 mg to gange dagligt, havde 236 patienter også hepatitis B eller C. Disse patienter var mere tilbøjelige til at have forhøjede hepatiske aminotransferaser ved *baseline* og efter behandlingsstart end patienter uden kronisk viral hepatitis (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

Der er kun begrænset erfaring med akut overdosering af REZOLSTA eller darunavir administreret i kombination med cobicistat hos mennesker. Enkelt doser op til 3 200 mg darunavir som oral opløsning alene og op til 1 600 mg som tabletformulering i kombination med ritonavir er blevet givet til raske, frivillige forsøgspersoner uden nogen utilsigtede, symptomatiske virkninger.

Der findes ingen specifik antidot mod REZOLSTA. Behandling af overdosering med REZOLSTA består af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske tilstand. Da darunavir og cobicistat i høj grad er proteinbundet, vil dialyse sandsynligvis ikke være effektiv til fjernelse af de aktive stoffer i tilstrækkelig grad.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale stoffer til systemisk brug, antivirale stoffer til behandling af hiv-infektion, kombinationer. ATC-kode: J05AR14

## Virkningsmekanisme

Darunavir er en hæmmer af dimer-dannelsen og af den katalytiske aktivitet af hiv-1-proteasen ( $K_D$  på  $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Det er en selektiv hæmmer af spaltningen af hiv-kodede Gag-Pol-polyproteiner i virusinficerede celler, hvorved dannelsen af modne, infektiøse viruspartikler forhindres.

Cobicistat er en mekanismebaseret hæmmer af cytochrom P450 i CYP3A subfamilien. Cobicistats hæmning af CYP3A-medieret metabolisme øger den systemiske eksponering for CYP3A-substrater, såsom darunavir, hvor biotilgængeligheden er begrænset og halveringstiden forløbet på grund af den CYP3A-afhængige metabolisme.

## Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir udviser aktivitet mod laboriestammer og kliniske isolater af hiv-1 og laboriestammer af hiv-2 i akut inficerede T-cellelinjer, mononukleære celler fra perifert humant blod og humane monocytter/makrofager med mediane  $EC_{50}$ -værdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir udviser antiviral aktivitet *in vitro* mod en bred række af hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primære isolater med  $EC_{50}$ -værdier fra  $< 0,1$  til 4,3 nM. Disse  $EC_{50}$ -værdier ligger et godt stykke under 50 % af koncentrationsområdet for cellulær toksicitet på 87  $\mu M$  til  $> 100 \mu M$ .

Cobicistat har ingen påviselig antiviral aktivitet over for hiv-1 og antagoniserer ikke darunavirs antivirale virkning.

## Resistens

*In vitro*-selektion af darunavirresistent virus fra vildtype hiv-1 tog lang tid ( $> 3$  år). De selekterede vira kunne ikke vokse ved tilstedeværelse af darunavir-koncentrationer over 400 nM. Vira, der blev selekteret under disse betingelser, og som viste reduceret følsomhed for darunavir (område: 23-50 fold), indeholdt 2 til 4 aminosyresubstitutioner i proteasegenet. De nye virus nedsatte følsomhed over for darunavir i selektioneksperimentet kunne ikke forklares på baggrund af fremkomsten af disse proteasemutationer.

Resistensprofilen for REZOLSTA skyldes darunavir. Cobicistat selekterer ingen hiv-resistente mutationer på grund af dets manglende antivirale aktivitet. Resistensprofilen for REZOLSTA understøttes af to fase III-studier udført med darunavir/ritonavir hos behandlingsnaive (ARTEMIS) og behandlingserfarne (ODIN) patienter og af analysen af 48-ugers data i studiet GS-US-216-130 med behandlingsnaive og behandlingserfarne patienter.

Der blev observeret lav udvikling af resistent hiv-1-virus hos ART-naive patienter, som behandles for første gang med REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt i kombination med et andet antiretroviralt middel, og hos ART-erfarne patienter uden darunavir-RAM, som fik REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt i kombination med et andet antiretroviralt middel. Tabellen nedenfor viser udvikling af hiv-1-protease-mutationer og tab af følsomhed for hiv-PI'er i forbindelse med virologisk svigt ved endepunktet i studierne GS-US-216-130, ARTEMIS og ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Behandlings-naive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=295	Behandlings-erfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt N=18	Behandlings-naive darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	Behandlings-erfarne darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=294	Behandlings-erfarne darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt N=296
Antal patienter med virologisk svigt og genotypedata, der udviklede mutationer <sup>c</sup> ved endepunktet, n/N					
Primære (major) PI-mutationer	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI-RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Antal patienter med virologisk svigt og fænotypedata, der viser tab af følsomhed for PI'er ved endepunktet sammenlignet med <i>baseline</i> <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> Virologiske svigt udvalgt til resistenstest blev defineret som: aldrig supprimeret: hiv-1-RNA < 1 log<sub>10</sub>-reduktion fra *baseline* og ≥ 50 kopier/ml ved uge 8, bekræftet ved det efterfølgende besøg; *rebound*: hiv-1-RNA < 50 kopier/ml efterfulgt af bekræftet hiv-1-RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekræftet > 1 log<sub>10</sub>-stigning i hiv-1-RNA over nadir-niveau; seponeringer med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml ved sidste besøg

<sup>b</sup> Virologisk svigt baseret på TLOVR (*time to loss of viral response*) non-virologisk svigt censorerede algoritme (hiv-1 RNA > 50 kopier/ml)

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

<sup>d</sup> I GS-US-216-130 var *baseline*-fænotype ikke tilgængelig

### Krydsresistens

Der blev ikke observeret krydsresistens med andre hiv-PI'er i de virologiske svigt fra studiet GS-US-216-130. Der henvises til ovenstående tabel for oplysninger om ARTEMIS og ODIN.

### Kliniske resultater

Den antiretrovirale virkning af REZOLSTA skyldes darunavir-komponenten. Cobicistats aktivitet som farmakokinetisk forstærker af darunavir er blevet påvist i farmakokinetiske studier. I disse farmakokinetiske studier var eksponeringen for darunavir 800 mg forstærket med cobicistat 150 mg konsistent med den, der blev observeret ved forstærkning med ritonavir 100 mg. Som komponent i REZOLSTA er darunavir bioækvivalent med darunavir 800 mg en gang dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt som individuelle lægemidler (se pkt. 5.2).

Dokumentationen for virkningen af REZOLSTA en gang dagligt er baseret på analysen af 48-ugers data fra studiet GS-US-216-130 med ART-naive og ART-erfarne patienter, studiet TMC114FD2HTX3001 med ART-naive patienter og to fase III-studier, ARTEMIS og ODIN, udført med darunavir/ritonavir 800/100 mg dagligt hos henholdsvis ART-naive og ART-erfarne patienter.

### Beskrivelse af kliniske studier med REZOLSTA hos voksne

*Virkningen af darunavir 800 mg en gang dagligt co-administreret med 150 mg cobicistat en gang dagligt hos ART-naive og ART-erfarne patienter*

GS-US-216-130 er et åbent, enkeltarmet fase III-studie, som evaluerede farmakokinetik, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af darunavir sammen med cobicistat hos 313 hiv-1-inficerede voksne patienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse patienter fik darunavir 800 mg en gang

dagligt i kombination med cobicistat 150 mg en gang dagligt sammen med et optimeret baggrundsregime (OBR) valgt af investigator bestående af 2 aktive NRTI'er.

Hiv-1-inficerede patienter, der var egnede til at indgå i dette studie, havde en screening-genotype, der ikke viste darunavir-RAM, og plasma hiv-1 RNA  $\geq 1\ 000$  kopier/ml. Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48 ugers-analysen fra GS-US-216-130-studiet:

<b>Resultater ved uge 48</b>	<b>GS-US-216-130</b>		
	<b>Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=295</b>	<b>Behandlingserfarne darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=18</b>	<b>Alle patienter darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + OBR N=313</b>
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Hiv-1 RNA gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> (log <sub>10</sub> -kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+-celletal gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (*time to loss of viral response*)

<sup>b</sup> I henhold til LOCF (*last observation carried forward*)

*Virkingen af fastdosis-kombination af darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt hos ART-naive patienter*

TMC114FD2HTX3001 er et randomiseret, aktivt kontrolleret, dobbeltblindt fase III-studie til vurdering af virkingen og sikkerheden af darunavir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid kontra fastdosis-kombination af darunavir/cobicistat + emtricitabin/tenofoviridisoproxilfumarat. I behandlingsarmen med fastdosis-kombination af darunavir/cobicistat fik 363 hiv 1-inficerede voksne behandlingsnaive patienter behandling.

Hiv 1-inficerede patienter, som var egnede til deltagelse i dette studie, havde en plasma hiv 1-RNA  $\geq 1\ 000$  kopier/ml. Tabellen nedenfor viser effektdata for darunavir/cobicistat-armen ved uge 48 fra TMC114FD2HTX3001-studiet:

<b>Resultater ved uge 48</b>	<b>TMC114FD2HTX3001 (darunavir/cobicistat-arm)</b>
	<b>Behandlingsnaive darunavir/cobicistat 800/150 mg en gang dagligt + emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumarat N = 363</b>
Hiv 1-RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	321 (88,4 %)
Virologisk svigt <sup>a</sup>	12 (3,3 %)
Ingen virologiske data i 48-ugers vinduet <sup>a</sup>	30 (8,3 %)
CD4+ celletal gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> <sup>b</sup>	+173,8

<sup>a</sup> I henhold til Snapshot-algoritmen.

<sup>b</sup> Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter, der afbrød behandlingen i utide, medregnes med en ændring, der tillægges størrelsen 0.

### Beskrivelse af kliniske studier med darunavir/ritonavir hos voksne

*Virking af darunavir 800 mg en gang dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir en gang dagligt hos ART-naive patienter*

Dokumentationen for virkning af darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt er baseret på 192 ugers-analysen af data hos ART-naive hiv-1-patienter i det randomiserede, kontrollerede, åbne fase III-studie ARTEMIS. Studiet sammenligner behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med lopinavir/ritonavir 800/200 mg dagligt (givet som enten to daglige doser eller en



gang dagligt). Begge behandlingsarme brugte et fast baggrundsregime bestående af tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg en gang dagligt og emtricitabin 200 mg en gang dagligt.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48 ugers og 96 ugers analyserne af ARTEMIS-studiet:

ARTEMIS						
	Uge 48 <sup>a</sup>			Uge 96 <sup>b</sup>		
<i>Resultater</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gang dagligt N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligt N=346	Behand- lingsforskel (95 % CI)	darunavir / ritonavir 800/100 m g en gang dagligt N=343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dagligt N=346	Behandlings- forskel (95 % CI)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>c</sup> Alle patienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Med hiv RNA < 100 000 ved <i>baseline</i>	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Med hiv RNA ≥ 100 000 ved <i>baseline</i>	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Med CD4+- celletal < 200 ved <i>baseline</i>	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Med CD4+- celletal ≥ 200 ved <i>baseline</i>	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Median ændring i CD4+-celletal fra <i>baseline</i> (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Data baseret på analyser ved uge 48

<sup>b</sup> Data baseret på analyser ved uge 96

<sup>c</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (*time to loss of viral response*)

<sup>d</sup> Baseret på en normal approksimation til forskellen i % respons

<sup>e</sup> Patienter, der ikke fuldførte behandlingen, betragtes som havende behandlingssvigt, dvs. patienter, der afbrød behandlingen i utide, medregnes med en ændring, der tillægges værdien 0

Ved 48-ugers-analysen blev non-inferioritet i virologisk respons over for darunavir/ritonavir-behandlingen, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, påvist (ved den forud definerede 12 % non-inferioritetsgrænse) hos begge populationer ("*Intent-To-Treat*" og "*On Protocol*"). Disse resultater blev bekræftet af analysedata efter 96 ugers behandling i ARTEMIS-studiet og blev opretholdt i op til 192 ugers behandling i ARTEMIS-studiet.

#### *Virkning af darunavir 800 mg en gang dagligt co-administreret med 100 mg ritonavir en gang dagligt hos ART-erfarne patienter*

ODIN er et randomiseret, åbent fase III-studie, der sammenligner darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos ART-erfarne hiv-1-inficerede patienter, hvor screening for genotype-resistens ikke har vist darunavir-RAM (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), og screening for hiv-1 RNA viste > 1 000 kopier/ml. Effektanalysen er baseret på 48 ugers behandling (se tabellen nedenfor). I begge behandlingsarme anvendes et optimeret baggrundsregime (OBR) med ≥ 2 NRTI'er.

ODIN			
Resultater	Uge 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt + OBR N=294	darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt + OBR N=296	Behandlingsforskel (95 % CI for forskel)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Med hiv-1 RNA (kopier/ml) ved <i>baseline</i> < 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 CD4+-celletal (x 10 <sup>6</sup> /l) ved <i>baseline</i> ≥ 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-subtype Type B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Type AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Type C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Anden <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i CD4+-celletal (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> I henhold til TLOVR-algoritmen (*time to loss of viral response*)

<sup>b</sup> Baseret på en normal approksimation til forskellen i % respons

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

<sup>d</sup> Forskelle i gennemsnit

<sup>e</sup> I henhold til LOCF (*last observation carried forward*)

Det virologiske respons, defineret som procentdelen af patienter med plasma-hiv-1 RNA < 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt, viste sig efter 48 uger at være non-inferiørt (ved den forud definerede 12 % grænse for non-inferioritet) sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to gange dagligt hos både ITT- og OP-populationer.

REZOLSTA bør ikke anvendes til patienter med en eller flere mutationer associeret med darunavirresistens (DRV-RAM), hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopier/ml eller CD4+-celletal < 100 x 10<sup>6</sup> celler/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Der foreligger begrænsede data for patienter med andre hiv-1-subtyper end subtype B.

### Pædiatrisk population

Brugen af REZOLSTA til unge patienter i alderen fra 12 år til under 18 år, som vejer mindst 40 kg, understøttes af forsøg med voksne og af forsøget GS-US-216-0128 med hiv-1-inficerede unge, som evaluerede komponenterne i REZOLSTA. For yderligere understøttende oplysninger henvises til produktresuméerne for darunavir og cobicistat.

I det åbne fase II/III-forsøg GS-US-216-0128 blev virkning, sikkerhed og farmakokinetik af darunavir 800 mg og cobicistat 150 mg (administreret som separate tabletter) og mindst 2 NRTI'er evalueret hos 7 hiv-1-inficerede, behandlingserfarne, virologisk supprimerede unge (se pkt. 5.2). Patienterne var i stabil antiretroviral behandling (i mindst 3 måneder), som bestod af darunavir administreret med ritonavir, kombineret med 2 NRTI'er. De blev skiftet fra ritonavir til cobicistat 150 mg en gang dagligt og fortsatte med darunavir (N = 7) og 2 NRTI'er.

<b>Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk supprimerede unge ved uge 48</b>	
<b>GS-US-216-0128</b>	
<b>Resultater ved uge 48</b>	<b>Darunavir/cobicistat + mindst 2 NRTI'er (N = 7)</b>
Hiv-1-RNA < 50 kopier/ml iht. FDA Snapshotalgoritme	85,7 % (6)
CD4+-procentdel, median ændring i forhold til <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-6,1 %
CD4+-celletal, median ændring i forhold til <i>baseline</i> <sup>a</sup>	-342 celler/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Ingen udledning (observerede data).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med REZOLSTA i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv-1 infektion.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Et biotilgængelighedsstudie viste, at eksponeringen for darunavir er sammenlignelig mellem REZOLSTA og darunavir/ritonavir 800/100 mg en gang dagligt ved *steady state* hos ikke-fastende raske forsøgspersoner.

Der blev vist bioækvivalens mellem REZOLSTA og darunavir/cobicistat 800/150 mg co-administreret som enkelte lægemidler hos ikke-fastende og fastende raske forsøgspersoner.

### Absorption

#### *Darunavir*

Den absolutte, orale biotilgængelighed af en enkelt dosis darunavir på 600 mg var ca. 37 %.

Darunavir blev absorberet hurtigt efter oral administration af REZOLSTA hos raske frivillige. Den maksimale plasmakoncentration af darunavir ved tilstedeværelse af cobicistat opnås generelt inden for 3-4,5 timer. Hos raske frivillige blev den maksimale plasmakoncentration af cobicistat observeret 2-5 timer efter oral administration af REZOLSTA.

Den relative eksponering for darunavir er 1,7 gang højere ved administration i forbindelse med et måltid i forhold til indtagelse uden mad. REZOLSTA bør derfor indtages med mad. Typen af mad påvirker ikke eksponeringen for REZOLSTA.

### Fordeling

#### *Darunavir*

Ca. 95 % af darunavir bindes til plasmaprotein. Darunavir binder især til surt  $\alpha_1$ -glykoprotein i plasma. Efter intravenøs administration var distributionsvolumen for darunavir administreret alene  $88,1 \pm 59,0$  l (gennemsnit  $\pm$  SD) og steg til  $131 \pm 49,9$  l (gennemsnit  $\pm$  SD) ved kombination med 100 mg ritonavir to gange dagligt.

#### *Cobicistat*

Cobicistat er 97-98 % bundet til humane plasmaproteiner, og forholdet mellem gennemsnitlig lægemiddelkoncentration i plasma og blod var 2.

### Biotransformation

#### *Darunavir*

*In vitro*-studier med humane levermikrosomer (HLM'er) tyder på, at darunavir primært gennemgår oxidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i udstrakt grad via det hepatiske CYP-system og næsten udelukkende af isozymet CYP3A4. Et <sup>14</sup>C-darunavir-studie med raske, frivillige forsøgspersoner viste, at størstedelen af radioaktiviteten i plasma efter en enkelt dosis darunavir med ritonavir på 400/100 mg skyldtes det aktive moderstof. Der er identificeret mindst 3 oxidative

metabolitter af darunavir hos mennesker, som alle viste en aktivitet over for vildtype hiv, der var mindst 10 gange mindre end darunavirs aktivitet.

#### *Cobicistat*

Cobicistat metaboliseres via CYP3A- (primært) og CYP2D6- (i mindre grad) medieret oxidation og gennemgår ikke glukuronidering. Efter oral administration af <sup>14</sup>C cobicistat stammede 99 % af den cirkulerende radioaktivitet i plasma fra uomdannet cobicistat. Lave niveauer af metabolitter blev genfundet i urin og fæces og bidrager ikke til cobicistats CYP3A-hæmmende aktivitet.

#### Elimination

##### *Darunavir*

Efter administration af <sup>14</sup>C-darunavir med ritonavir i en dosis på 400/100 mg kunne ca. 79,5 % og 13,9 % af det administrerede <sup>14</sup>C-darunavir genfindes i henholdsvis fæces og urin. Uomdannet darunavir udgjorde ca. 41,2 % og 7,7 % af den administrerede dosis i henholdsvis fæces og urin. Darunavirs terminale halveringstid var ca. 15 timer, når det blev givet med ritonavir. Den intravenøse clearance af darunavir alene (150 mg) og ved tilstedeværelse af lavdosis ritonavir var henholdsvis 32,8 l/t og 5,9 l/t.

##### *Cobicistat*

Efter oral administration af <sup>14</sup>C-cobicistat blev 86 % og 8,2 % af dosis genfundet i henholdsvis fæces og urin. Cobicistats mediane terminale plasmahalveringstid efter administration af REZOLSTA er ca. 3-4 timer.

#### Særlige populationer

##### Pædiatrisk population

Tilgængelige farmakokinetiske data for de forskellige komponenter i REZOLSTA tyder på, at der ikke er nogen klinisk relevant forskel i eksponering mellem unge og voksne. Derudover er farmakokinetikken af darunavir 800 mg co-administreret med 150 mg cobicistat hos pædiatriske patienter undersøgt hos 7 unge i alderen 12 til under 18 år, som vejede mindst 40 kg, og som fik darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg i studiet GS-US-216-0128. Den geometriske middeleksponering (AUC<sub>tau</sub>) hos unge svarede til den for darunavir og var øget med 19 % for cobicistat sammenlignet med eksponeringer opnået hos voksne, som fik darunavir 800 mg co-administreret med cobicistat 150 mg i studiet GS-US-216-0130. Den observerede forskel for cobicistat blev ikke anset for at være klinisk relevant.

	<b>Voksne i studiet GS-US-216-0130, uge 24 (reference)<sup>a</sup> middel (% CV) GLSM</b>	<b>Unge i studiet GS-US-216-0128, dag 10 (test)<sup>b</sup> middel (% CV) GLSM</b>	<b>GLSM-ratio (90 % CI) (test/reference)</b>
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Farmakokinetisk parameter for DRV</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C <sub>tau</sub> (ng/ml) <sup>d</sup>	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Farmakokinetisk parameter for COBI</b>			
AUC <sub>tau</sub> (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)

$C_{max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>e</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>e</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>a</sup> Intensive farmakokinetiske data fra uge 24 fra forsøgsdeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Intensive farmakokinetiske data fra dag 10 fra forsøgsdeltagere, som fik DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N = 59 for  $AUC_{tau}$  og  $C_{tau}$ .

<sup>d</sup> Koncentrationen før dosis (0 timer) blev brugt som surrogat for koncentrationen efter 24 timer med henblik på at estimere  $AUC_{tau}$  og  $C_{tau}$  i studiet GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N = 57 og N = 5 for GLSM af  $C_{tau}$  i henholdsvis studiet GS-US-216-0130 og studiet GS-US-216-0128.

### Ældre

#### *Darunavir*

Der foreligger kun begrænsede oplysninger fra denne population. En populationsfarmakokinetisk analyse af hiv-inficerede patienter viste, at darunavirs farmakokinetik ikke er meget forskellig i aldersintervallet 18-75 år vurderet hos hiv-inficerede patienter (n=12, alder ≥ 65 år) (se pkt. 4.4). Der foreligger dog kun begrænsede data for patienter over 65 år.

#### *Cobicistat*

Cobicistats farmakokinetik er ikke fuldt evalueret hos ældre patienter (over 65 år).

### Køn

#### *Darunavir*

En populationsfarmakokinetisk analyse viste en lidt højere eksponering for darunavir (16,8 %) hos hiv-inficerede kvinder i forhold til mænd. Forskellen er ikke klinisk relevant.

#### *Cobicistat*

Der er ikke blevet identificeret klinisk relevante farmakokinetiske forskelle for cobicistat på grund af køn.

### Nedsat nyrefunktion

REZOLSTA er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion.

#### *Darunavir*

Resultater af et massebalancestudie med <sup>14</sup>C-darunavir med ritonavir viste, at ca. 7,7 % af den administrerede darunavirdosis udskilles uomdannet i urinen.

Selvom darunavir ikke er blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion, viste en populationsfarmakokinetisk analyse, at darunavirs farmakokinetik ikke var signifikant påvirket hos hiv-inficerede patienter med moderat nedsat nyrefunktion (CrCl mellem 30 og 60 ml/min, n=20) (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Cobicistat*

Et farmakokinetisk studie af cobicistat blev udført hos ikke-hiv 1-inficerede patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret kreatininclearance under 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante forskelle i cobicistats farmakokinetik hos personer med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske personer, hvilket er i overensstemmelse med cobicistats lave renale clearance.

### Nedsat leverfunktion

REZOLSTA er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Darunavir*

Darunavir metaboliseres og elimineres primært i leveren. I et flerdosisstudie med darunavir/ritonavir (600/100 mg) to gange dagligt blev det vist, at de totale plasmakoncentrationer af darunavir hos forsøgspersoner med let (Child-Pugh klasse A, n=8) og moderat (Child-Pugh klasse B, n=8) nedsat leverfunktion var sammenlignelige med dem, der sås hos raske forsøgspersoner. Dog var

koncentrationen af ubundet darunavir henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh klasse A) og 100 % (Child-Pugh klasse B) højere. Den kliniske relevans af denne stigning kendes ikke, og darunavir/ritonavir bør derfor anvendes med forsigtighed. Effekten af svært nedsat leverfunktion på darunavirs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

#### *Cobicistat*

Cobicistat metaboliseres og elimineres primært i leveren. Et farmakokinetisk studie af cobicistat blev udført hos ikke-hiv 1-inficerede personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B). Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i cobicistats farmakokinetik mellem personer med moderat nedsat funktion og raske personer. Justering af REZOLSTA-dosis er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Virkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) på cobicistats farmakokinetik er ikke undersøgt.

#### Samtidig infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C

Der var utilstrækkelige farmakokinetiske data i de kliniske studier til at bestemme virkningen af hepatitis B- og/eller C-virusinfektion på darunavirs og cobicistats farmakokinetik (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Graviditet og post partum

Behandling med REZOLSTA under graviditet fører til lav eksponering for darunavir. Hos kvinder, der fik REZOLSTA i andet trimester af graviditeten, var de gennemsnitlige intraindividuelle værdier for  $C_{max}$ ,  $AUC_{24t}$  og  $C_{min}$  for total-darunavir hhv. 49 %, 56 % og 92 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for  $C_{max}$ ,  $AUC_{24t}$  og  $C_{min}$  for total-darunavir hhv. 37 %, 50 % og 89 % lavere i forhold til *post partum*. Den ubundne fraktion var også væsentligt reduceret, herunder reduktioner i værdierne for  $C_{min}$  på ca. 90 %. Hovedårsagen til disse lave eksponeringer er en markant reduktion i eksponering for cobicistat som følge af graviditetsassocieret enzyminduktion (se nedenfor).

<b>Farmakokinetiske resultater for total-darunavir efter administration af 800/150 mg darunavir/cobicistat en gang dagligt som del af et antiretroviralt regime i andet trimester af graviditeten, tredje trimester af graviditeten og <i>post partum</i></b>			
<b>Farmakokinetik for total-darunavir (Gennemsnit ± SD)</b>	<b>Andet trimester af graviditeten (n = 7)</b>	<b>Tredje trimester af graviditeten (n = 6)</b>	<b>Post partum (6-12 uger) (n = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24t}$ , ng.t/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

Eksponeringen for cobicistat var lavere under graviditeten, hvilket muligvis kan føre til suboptimal boostning af darunavir. I andet trimester af graviditeten var værdierne for  $C_{max}$ ,  $AUC_{24t}$  og  $C_{min}$  for cobicistat hhv. 50 %, 63 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*. I tredje trimester af graviditeten var værdierne for  $C_{max}$ ,  $AUC_{24t}$  og  $C_{min}$  for cobicistat hhv. 27 %, 49 % og 83 % lavere i forhold til *post partum*.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Darunavir

Der er blevet udført toksikologiske dyrestudier ved eksponeringer op til kliniske eksponeringsniveauer med darunavir administreret alene hos mus, rotter og hunde og i kombination med ritonavir hos rotter og hunde.

I toksikologistudier med gentagne doser hos mus, rotter og hunde var der kun begrænsede virkninger af darunavirbehandling. Hos gnave var de identificerede målorganer det hæmatopoietiske system, blodkoagulationssystemet, leveren og skjoldbruskkirtlen. Der blev observeret et variabelt, men begrænset fald i parametre for røde blodlegemer samt stigninger i aktiveret, partiel tromboplastintid.

Der blev observeret ændringer i leveren (hepatocellulær hypertrofi, vakuolisering, forhøjede leverenzymmer) og skjoldbruskkirtlen (follikulær hypertrofi). Hos rotter medførte kombinationen af darunavir og ritonavir en let øget virkning på parametre for røde blodlegemer, lever og skjoldbruskkirtel og øget incidens af fibrose i de langerhanske øer i pancreas (kun hos hanrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunde blev der ikke identificeret nogen vigtige toksicitetsfund eller målorganer ved eksponeringer op til klinisk eksponering ved den anbefalede dosis.

I et studie med rotter faldt antallet af corpora lutea og implantationssteder ved maternel toksicitet. Ellers var der ingen virkninger på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling med op til 1 000 mg/kg/dag og eksponeringsniveauer under det humane niveau ved den klinisk anbefalede dosis (½ AUC). Op til det samme dosisniveau udviste darunavir ingen teratogenicitet administreret alene hos rotter og kaniner eller i kombination med ritonavir hos mus. Eksponeringsniveauerne var lavere end ved den anbefalede kliniske dosis til mennesker.

I en vurdering af præ- og postnatal udvikling hos rotter medførte darunavir med og uden ritonavir en forbigående langsommere vægtstigning hos afkommet inden fravæning, og åbning af øjne og ører skete lidt senere end normalt. Darunavir i kombination med ritonavir medførte et fald i antallet af unger, der udviste forskrækkelsesrespons på dag 15 af diegivningen og en reduceret overlevelse for ungerne i diegivningsperioden. Disse virkninger kan være sekundære til ungernes eksponering for det aktive stof via mælken og/eller maternel toksicitet. Ingen funktioner efter fravæning blev påvirket af darunavir alene eller i kombination med ritonavir.

Hos unge rotter, der fik darunavir indtil dag 23-26, blev der observeret øget mortalitet med krampeanfald hos nogle dyr. Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydeligt højere end hos voksne rotter efter sammenlignelige doser i mg/kg ved en alder på mellem 5 og 11 dage. I en alder på over 23 dage var eksponeringen sammenlignelig med eksponeringen hos voksne rotter. Det er sandsynligt, at den øgede eksponering i hvert fald til dels skyldtes, at de lægemiddelmetaboliserende enzymer ikke er fuldt udviklede hos unge rotter. Der blev ikke konstateret behandlingsrelateret mortalitet hos unge rotter, der fik en dosis på 1 000 mg/kg darunavir (enkeltdosis) i en alder på 26 dage eller doser på 500 mg/kg (gentagne doser) i alderen fra 23 til 50 dage, og eksponeringen og toksicitetsprofilen var sammenlignelige med dem, der blev observeret hos voksne rotter.

På grund af usikkerheden omkring udviklingshastigheden af blod-hjerne-barrieren og leverenzymmer hos mennesket bør REZOLSTA ikke bruges til pædiatriske patienter under 3 år.

Darunavir er blevet vurderet for karcinogent potentiale ved oral tvangsfodring af mus og rotter i op til 104 uger. Daglige doser på 150, 450 og 1 000 mg/kg blev administreret til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg blev administreret til rotter. Dosisrelaterede stigninger i incidensen af hepatocellulære adenomer og karcinomer blev observeret hos både hanner og hunner af begge arter. Follikelcelleadenomer i skjoldbruskkirtlen blev observeret hos hanrotter. Administration af darunavir forårsagede ikke en statistisk signifikant stigning i incidensen af andre benigne eller maligne neoplasmer hos mus eller rotter. De observerede hepatocellulære og thyroide tumorer hos gnavere anses for at være af begrænset relevans for mennesker. Gentagen administration af darunavir til rotter forårsagede induktion af mikrosomale enzymer i leveren og øgede eliminationen af thyroide hormoner, som prædisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyroide neoplasmer. Ved de højeste af de testede doser var den systemiske eksponering (baseret på AUC) for darunavir ved co-administration med ritonavir mellem 0,4 og 0,7 gange (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) sammenlignet med den, der blev observeret hos mennesker ved de anbefalede terapeutiske doser.

Efter 2 års administration af darunavir ved en eksponering på niveau med eller under den humane eksponering blev der observeret renale ændringer hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

Darunavir var ikke mutagen eller genotoksisk i en række *in vitro*- og *in vivo*-analyser, herunder bakteriel revers mutation (Ames), kromosomafvigelse i humane lymfocytter og *in vivo* mikronukleustest hos mus.

## Cobicistat

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Studier af udviklingstoksicitet hos rotter og kaniner viste ingen teratogene virkninger. Hos rotter opstod der ossifikationsændringer i rygsøjle og sternum hos fostre ved en dosis, der medførte signifikant maternel toksicitet.

*Ex vivo*-studier hos kaniner og *in vivo*-studier hos hunde tyder på, at cobicistat har et lavt potentiale for QT-forlængelse, kan forlænge PR-intervallet let og reducere venstre ventrikelfunktion ved gennemsnitskoncentrationer, der er mindst 10 gange højere end den humane eksponering ved den anbefalede daglige dosis på 150 mg.

Et langvarigt karcinogenicitetsstudie med cobicistat til rotter viste tumorigent potentiale specifikt for denne art, hvilket ikke betragtes som relevant for mennesker. Et langvarigt karcinogenicitetsstudie hos mus viste ikke karcinogent potentiale.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Hypromellose  
Kolloid silica  
Silicificeret mikrokrySTALLinsk cellulose  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

Polyvinylalkohol – delvist hydrolyseret  
Macrogol 3350  
Titandioxid  
Talcum  
Jernoxid, rød  
Jernoxid, sort

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år  
6 uger efter åbning af beholderen.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid beholder af polyethylen med høj densitet (HDPE), der indeholder 30 tabletter og er forsynet med børnesikret låg af polypropylen (PP) med induktionsforsegling.  
Pakningsstørrelser med én beholder.



## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/14/967/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 19. november 2014

Dato for seneste fornyelse: 31. juli 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11/2022

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.