

1. LEGEMIDLETS NAVN

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 filmdrasjert tablett inneholder 800 mg darunavir (som etanolat) og 150 mg kobicistat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Rosa, oval tablett på 23 mm x 11,5 mm, preget med "800" på den ene siden og "TG" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

REZOLSTA er indisert, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, til behandling av humant immunsviktvirus-1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom (12 år og eldre, som veier minst 40 kg). Genotypetesting bør veilede bruken av REZOLSTA (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling bør igangsettes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hiv-infeksjon.

Dosering

Anbefalt doseringsregime hos voksne og ungdom 12 år og eldre, som veier minst 40 kg, er én tablett tatt én gang daglig sammen med mat.

ART-naive pasienter

Anbefalt doseringsregime er én REZOLSTA filmdrasjert tablett én gang daglig, tatt sammen med mat.

ART-erfarne pasienter

Én REZOLSTA filmdrasjert tablett én gang daglig, tatt sammen med mat, kan brukes hos pasienter med tidligere eksponering av antiretrovirale legemidler, uten darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs)* og med plasma hiv-1 RNA < 100 000 kopier/ml og CD4+ celletall ≥ 100 celler x $10^6/l$ (se pkt. 4.1).

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

Hos alle andre ART-erfarne pasienter eller hvis hiv-1-genotypetesting ikke er tilgjengelig, er bruk av REZOLSTA ikke egenet, og et annet antiretroviralt regime bør brukes. Se preparatomtalene for andre antiretrovirale legemidler for doseringsinformasjon.

Råd ved glemte doser

Hvis en manglende dose REZOLSTA oppdages innen 12 timer etter vanlig doseringstidspunkt, bør pasientene instrueres om å ta den forskrevne dosen med REZOLSTA sammen med mat så snart som mulig. Hvis dette ble oppdaget senere enn 12 timer etter at dosen vanligvis skal tas, bør den manglende dosen ikke tas og pasienten bør fortsette med det vanlige doseringsregimet.

Hvis en pasient kaster opp innen 4 timer etter inntak av legemidlet, skal det tas en ny dose med REZOLSTA sammen med mat så snart som mulig. Hvis en pasient kaster opp senere enn 4 timer etter inntak av legemidlet, trenger ikke pasienten ta en ny dose med REZOLSTA før neste fastsatte tidspunkt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen, og REZOLSTA skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter over 65 år (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ikke farmakokinetiske data på bruk av REZOLSTA hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Darunavir og kobicistat metaboliseres av det hepatiske systemet. Separate studier med darunavir/ritonavir og kobicistat indikerer at ingen dosejustering skal anbefales hos pasienter med mild (Child-Pugh Class A) eller moderat (Child-Pugh Class B) nedsatt leverfunksjon, men REZOLSTA bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Det finnes ingen data på bruk av darunavir eller kobicistat hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan føre til økt eksponering av darunavir og/eller kobicistat og forverring av sikkerhetsprofilen. REZOLSTA må derfor ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) (se pkt 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Kobicistat er vist å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Behandling med REZOLSTA skal ikke innledes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/minutt, dersom et legemiddel som gis samtidig (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoprosil (som fumarat, fosfat eller suksinat) eller adefovirdipivoksil) krever dosejustering basert på kreatininclearance (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Basert på den svært begrensede nyreutskillelsen av kobicistat og darunavir, kreves ingen spesielle forholdsregler eller dosejustering for REZOLSTA hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Darunavir, kobicistat eller kombinasjonen av disse er ikke undersøkt hos pasienter som trenger dialyse, og derfor kan ingen doseringsanbefalinger gis for disse pasientene (se pkt. 5.2).

For mer informasjon, se preparatomtalen for kobicistat.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av REZOLSTA hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 11 år, eller som veier < 40 kg, har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.3). Det finnes ingen tilgjengelige data. Av sikkerhetshensyn bør REZOLSTA ikke brukes til pediatriske pasienter under 3 år (se pkt. 4.4 og 5.3).

Graviditet og postpartum

Behandling med REZOLSTA under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 4.4 og 5.2). Behandling med REZOLSTA skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med REZOLSTA skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.4 og 4.6). Darunavir/ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Administrasjonsmåte

Oral bruk

For å sikre at hele dosen av både darunavir og kobicistat administreres, skal tablettene svelges hel. Pasienter bør instrueres til å ta REZOLSTA innen 30 minutter etter et avsluttet måltid (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2). Pasienter som ikke kan svelge en hel tablett, kan dele REZOLSTA i to deler med en tablettdele. Den delte tablettene må inntas i sin helhet umiddelbart etter deling.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig (Child-Pugh Class C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av sterke CYP3A-inducere, som legemidlene listet opp nedenfor, på grunn av faren for tap av terapeutisk effekt (se pkt. 4.5):

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

Samtidig bruk av legemidler som de som er listet opp nedenfor, på grunn av faren for alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolkisin, brukt hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5)
- rifampicin
- ergotderivater (f.eks. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, metylergonovin)
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurasidon, pimoqid, kvetiapin, sertindol (se pkt. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administrert oralt (for forsiktighet ved parenteralt administrert midazolam, se pkt. 4.5)
- sildenafil, brukt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, avanafil
- simvastatin, lovastatin og lomitapid (se pkt. 4.5)
- tikagrelor.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Regelmessig vurdering av virologisk respons anbefales. Resistenstesting bør foretas ved manglende eller tap av virologisk respons.

Darunavir binder seg hovedsakelig til surt α_1 -glykoprotein. Denne proteinbindingen er konsentrasjonsavhengig og indikativ for metningsgrad av bindingen. Det kan derfor ikke utelukkes at det skjer en proteinfortrengning av legemidler som i høy grad er bundet til surt α_1 -glykoprotein (se pkt. 4.5).

ART-erfarne pasienter

REZOLSTA bør ikke brukes hos behandlingserfarne pasienter med én eller flere DRV-RAMs eller hiv-1 RNA $\geq 100\,000$ kopier/ml eller CD4+ celledtall < 100 celler $\times 10^6/l$ (se pkt. 4.2).

Kombinasjon med annen optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) enn ≥ 2 NRTIs er ikke undersøkt hos denne populasjonen. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B (se pkt. 5.1).

Graviditet

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg i andre og tredje trimester er vist å medføre lav darunavireksponering, med en reduksjon på ca. 90 % i C_{\min} -nivå (se pkt. 5.2). Kobicistatnivået faller

og gir ikke nødvendigvis tilstrekkelig forsterking. Den betydelige reduksjonen i darunavireksponering kan medføre virologisk svikt og økt risiko for overføring av hiv-infeksjon fra mor til barn. Behandling med REZOLSTA skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med REZOLSTA skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.6). Darunavir gitt med en lav dose ritonavir kan vurderes som et alternativ.

Eldre

På grunn av begrenset erfaring med REZOLSTA hos pasienter ≥ 65 år, bør man utvise forsiktighet, og økt forekomst av nedsatt leverfunksjon og annen samtidig sykdom og behandling bør tas i betraktning (se pkt. 4.2 og 5.2).

Alvorlige hudreaksjoner

I det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir (n = 3063) er det rapportert alvorlige hudreaksjoner, som kan ledsages av feber og/eller transaminaseøkninger, hos 0,4 % av pasientene. DRESS (legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer) og Stevens-Johnsons syndrom er rapportert i sjeldne tilfeller (< 0,1 %), og toksisk epidermal nekrolyse og akutt generalisert eksantematøs pustulose er rapportert etter markedsføring. REZOLSTA skal seponeres omgående ved tegn eller symptomer på alvorlige hudreaksjoner. Dette kan bl.a. omfatte, men er ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett med feber, generell sykdomsfølelse, tretthet (fatigue), muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnsår, konjunktivitt, hepatitt og/eller eosinofili.

Utslett forekom oftere hos behandlingserfarne pasienter som fikk regimer med darunavir/ritonavir + raltegravir enn hos pasienter som fikk darunavir/ritonavir uten raltegravir eller raltegravir uten darunavir/ritonavir (se pkt. 4.8).

Sulfonamidallergi

Darunavir inneholder en sulfonamidgruppe. REZOLSTA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent sulfonamidallergi.

Levertoksisitet

Legemiddelindusert hepatitt (f.eks. akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt) er rapportert med darunavir/ritonavir. I det kliniske utviklingsprogrammet (n = 3063) ble hepatitt rapportert hos 0,5 % av pasientene som fikk antiretroviral kombinasjonsbehandling med darunavir/ritonavir. Pasienter med underliggende nedsatt leverfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt B eller C, har økt risiko for leverfunksjonsforstyrrelser, inkludert alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller der hepatitt B eller C også behandles med antivirale midler, bør relevant produktinformasjon for disse legemidlene konsulteres.

Relevante laboratorieprøver bør tas før oppstart av behandling med REZOLSTA, og pasienter bør overvåkes under behandling. Hyppigere ASAT/ALAT-måling bør vurderes hos pasienter med underliggende kronisk hepatitt, cirrhose og pasienter med transaminaseøkning før behandlingsstart, spesielt de første månedene med behandling med REZOLSTA.

Ved holdepunkter for ny eller forverret nedsatt leverfunksjon (inkludert klinisk signifikant leverenzymøkning og/eller symptomer som tretthet, anoreksi, kvalme, gulsott, mørk urin, øm lever, hepatomegali) hos pasienter som bruker REZOLSTA, bør midlertidig eller permanent seponering vurderes omgående.

Pasienter med annen samtidig sykdom

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av REZOLSTA, darunavir eller kobicistat er ikke avklart hos pasienter med alvorlig leversykdom og REZOLSTA er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt

leverfunksjon. På grunn av økning i plasmakonsentrasjonen av ubundet darunavir bør REZOLSTA brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Kobicistat er vist å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær sekresjon av kreatinin. Denne effekten på serumkreatinin, som medfører redusert estimert kreatininclearance, bør tas hensyn til når REZOLSTA gis til pasienter hvor estimert kreatininclearance brukes som veiledende for klinisk behandling, inkludert for justering av doser av legemidler som brukes samtidig. For mer informasjon, se preparatomtalen for kobicistat.

Behandling med REZOLSTA skal ikke innledes hos pasienter med kreatininclearance under 70 ml/minutt dersom det gis samtidig med ett eller flere legemidler som krever dosejustering basert på kreatininclearance (f.eks. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridisoprosil (som fumarat, fosfat eller suksinat) eller adefovirdipivoksil) (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Ingen spesielle forholdsregler eller dosejusteringer kreves hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi darunavir og kobicistat er sterkt bundet til plasmaproteiner er det usannsynlig at hemodialyse eller peritonealdialyse vil bidra vesentlig til å fjerne dem (se pkt. 4.2 og 5.2).

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå om samtidig bruk av tenofoviridisoprosil og kobicistat er forbundet med en større risiko for nyrebivirkninger sammenlignet med regimer som omfatter tenofoviridisoprosil uten kobicistat.

Pasienter med hemofili

Økt blødning er rapportert, inkludert spontane hudhematomer og hemartrose hos hiv-proteasehemmerbehandlede pasienter med hemofili type A og B. Hos noen pasienter ble det gitt ekstra faktor VIII. Hos mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandling med hiv-proteasehemmere eller behandling ble reintrodusert hvis den var blitt avbrutt. En kausal sammenheng er foreslått, til tross for at virkningsmekanismen ikke er avklart. Pasienter med hemofili bør derfor gjøres oppmerksomme på faren for økt blødning.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for hiv behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langsiktig eksponering for kombinert antiretroviral behandling (CART) selv om etiologien anses å være multifaktoriell (inkluderer kortikosteroidbruk, alkoholforbruk, alvorlig immunsuppresjon og høyere kroppsmasseindeks). Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp hvis de har verkende og smertefulle ledd, stive ledd, eller har vanskelig for å bevege seg.

Immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS)

Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt som skal begynne med kombinert antiretroviral behandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og føre til alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner er typisk observert innen de første ukene eller månedene etter igangsetting av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirusretinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner og pneumoni forårsaket av *Pneumocystis jirovecii* (tidligere kjent som

Pneumocystis carinii). Ethvert symptom på betennelse bør undersøkes og behandling igangsettes om nødvendig. Det er i tillegg observert reaktivering av herpes simplex og herpes zoster i kliniske studier med darunavir gitt samtidig med lav dose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Legemiddelinteraksjoner

Livstruende og fatale legemiddelinteraksjoner er rapportert hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke hemmere av CYP3A og P-glykoprotein (Pgp) (se pkt. 4.5).

REZOLSTA bør ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler som krever farmakoforsterkning da det ikke har blitt fastslått doseringsanbefalinger for en slik kombinasjon. REZOLSTA bør ikke brukes samtidig med legemidler som inneholder ritonavir eller regimer som omfatter ritonavir eller kobicistat.

I motsetning til ritonavir er kobicistat ikke en inducer av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller UGT1A1. Ved bytte fra ritonavir til kobicistat som farmakoforsterker, kreves forsiktighet de to første behandlingssukene med REZOLSTA, spesielt dersom dosen av legemidler som gis samtidig har blitt titrert eller justert mens ritonavir ble brukt som farmakoforsterker.

Pediatrik populasjon

REZOLSTA er ikke anbefalt til bruk hos pediatriske pasienter (3 til 11 år). REZOLSTA bør ikke brukes til pediatriske pasienter under 3 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

REZOLSTA inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Da REZOLSTA inneholder darunavir og kobicistat, er interaksjoner påvist med darunavir (i kombinasjon med kobicistat eller med lavdose ritonavir) eller med kobicistat avgjørende for hvilke interaksjoner som kan forekomme med REZOLSTA. Interaksjonsstudier med darunavir/kobicistat, darunavir/ritonavir og med kobicistat har kun blitt utført hos voksne.

Legemidler som kan påvirkes av darunavir/kobicistat

Darunavir er en CYP3A-hemmer, en svak CYP2D6-hemmer og en P-gp-hemmer. Kobicistat er en mekanismebasert CYP3A-hemmer og en svak CYP2D6-hemmer. Kobicistat hemmer transportproteinene p-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 og OATP1B3. Kobicistat forventes ikke å hemme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 eller CYP2C19. Kobicistat forventes ikke å indukere CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, eller P-gp (MDR1).

Samtidig bruk av darunavir/kobicistat og legemidler som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A eller transporteres av P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 eller OATP1B3, kan føre til økt systemisk eksponering av disse legemidlene, som igjen kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger (se pkt. 4.3 eller tabellen under).

REZOLSTA må ikke kombineres med legemidler med sterkt CYP3A-avhengig clearance, hvor økt systemisk eksponering er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser (smalt terapeutisk vindu).

Samtidig bruk av REZOLSTA og legemidler som har aktiv(e) metabolitt(er) dannet via CYP3A kan medføre redusert plasmakonsentrasjon av disse aktive metabolittene, noe som igjen kan medføre tap av deres terapeutiske effekt. Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

Legemidler som påvirker darunavir-/kobicistateksposering

Darunavir og kobicistat metaboliseres av CYP3A. Legemidler som induserer CYP3A-aktivitet kan forventes å øke clearance av darunavir og kobicistat og føre til lavere plasmakonsentrasjoner av darunavir og kobicistat (f.eks efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, johannesurt) (se pkt. 4.3 og interaksjonstabellen under).

Samtidig inntak av REZOLSTA og andre legemidler som hemmer CYP3A, kan senke clearance av darunavir og kobicistat og kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av darunavir og kobicistat (f.eks antimykotika av azoltypen, slik som klotrimazol). Disse interaksjonene er beskrevet i interaksjonstabellen under.

REZOLSTA bør ikke brukes samtidig med legemidler eller regimer som inneholder ritonavir eller kobicistat. REZOLSTA bør ikke brukes i kombinasjon med enkeltkomponentene i REZOLSTA (darunavir eller kobicistat). REZOLSTA bør ikke brukes i kombinasjon med andre antiretrovirale midler som krever farmakoforsterkning da det ikke har blitt fastslått doseringsanbefalinger for en slik kombinasjon.

Interaksjonstabell

Forventede interaksjoner mellom REZOLSTA og antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er oppført i tabellen under, og er basert på interaksjoner påvist med darunavir/ritonavir, darunavir/kobicistat og med kobicistat.

Interaksjonsprofilen til darunavir er avhengig av om ritonavir eller kobicistat brukes som farmakokinetisk forsterker. Det kan derfor være forskjellige anbefalinger for bruk av darunavir samtidig med andre legemidler. I tabellen under er det spesifisert når anbefalingene for REZOLSTA er forskjellige fra de for darunavir forsterket med en lav dose ritonavir. For ytterligere informasjon, se preparatomtalen for PREZISTA.

Eksempler på legemiddelinteraksjoner i listen under er ikke fullstendig. Derfor bør preparatomtalen for hver legemiddelsubstans som administreres samtidig med REZOLSTA konsulteres for informasjon relatert til metabolisme, interaksjonsveier, potensielle risiki, og spesifikke forholdsregler for samtidig administrasjon.

INTERAKSJONER OG DOSERINGSANBEFALINGER MED ANDRE LEGEMIDLER		
Legemiddeleksempler, etter terapeutisk område	Interaksjon	Anbefalinger vedrørende samtidig bruk
HIV ANTIRETROVIRALE MIDLER		
<i>Integraseoverføringshemmere</i>		
Dolutegravir	Basert på teoretiske vurderinger forventes ikke dolutegravir å påvirke farmakokinetikken til REZOLSTA.	REZOLSTA og dolutegravir kan brukes uten dosejustering.
Raltegravir	Noen kliniske studier indikerer at raltegravir kan medføre en liten reduksjon i darunavirs plasmakonsentrasjon.	På det nåværende tidspunkt synes raltegravirs påvirkning av darunavirs plasmakonsentrasjon ikke å være klinisk relevant. REZOLSTA og raltegravir kan brukes uten dosejustering.

Hiv Nukleo(s)t)id revers transkriptasehemmere (NRTI)		
Didanosin 400 mg én gang daglig	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	REZOLSTA og didanosin kan brukes uten dosejustering. Når didanosin gis sammen med REZOLSTA, skal didanosin gis på tom mage 1 time før eller 2 timer etter REZOLSTA (som gis med mat).
Tenofoviridisoproksil* *studie ble utført med tenofovir disoproksilfumarat	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke tenofovirs plasmakonsentrasjon. (P-glykoproteinhemming)	REZOLSTA og tenofoviridisoproksil kan brukes uten dosejustering. Monitorering av nyrefunksjon kan være indisert når REZOLSTA gis i kombinasjon med tenofoviridisoproksil, særlig hos pasienter med underliggende systemisk eller renal sykdom, eller hos pasienter som tar nefrotoksiske midler.
Emtricitabin/tenofoviralafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Anbefalt dose av emtricitabin/tenofoviralafenamid er 200/10 mg én gang daglig ved bruk sammen med REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Basert på de forskjellige eliminasjonsveiene for de andre NRTI-preparatene (dvs. emtricitabin, lamivudin, stavudin og zidovudin), som hovedsakelig utskilles gjennom nyrene, og abacavir hvis metabolisme ikke er mediert av CYP, forventes ingen interaksjoner mellom disse legemidlene og REZOLSTA.	REZOLSTA kan brukes sammen med disse NRTI-preparatene uten dosejustering.
Hiv Ikke-nukleo(s)t)id revers transkriptasehemmere (NNRTI)		
Efavirenz	Basert på teoretiske vurderinger forventes efavirenz å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Samtidig bruk av REZOLSTA og efavirenz er ikke anbefalt. Anbefalingen er forskjellig fra ritonavirforsterket darunavir. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.
Etravirin	Basert på teoretiske vurderinger forventes etravirin å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Samtidig bruk av REZOLSTA og etravirin er ikke anbefalt. Anbefalingen er forskjellig fra ritonavirforsterket darunavir. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.
Nevirapin	Basert på teoretiske vurderinger forventes nevirapin å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat, (CYP3A-induksjon). REZOLSTA forventes å øke nevirapins plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av REZOLSTA og nevirapin er ikke anbefalt. Anbefalingen er forskjellig fra ritonavirforsterket darunavir. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.
Rilpivirin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke rilpivirins plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	REZOLSTA og rilpivirin kan brukes samtidig uten dosejustering, da forventet økning i rilpivirinkonsentrasjonen ikke anses som klinisk relevant.

CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg to ganger daglig	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke maravirocs plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Den anbefalte dosen av maraviroc er 150 mg to ganger daglig når det gis samtidig med REZOLSTA. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for maraviroc.
α1-ADRENORESEPTORANTAGONIST		
Alfuzosin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av alfuzosin. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av REZOLSTA og alfuzosin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke alfentanils plasmakonsentrasjon.	Samtidig bruk av REZOLSTA kan kreve reduksjon av alfentanildosen og krever overvåking av risiko for langvarig eller forsinket respirasjonshemming.
ANTACIDA		
Aluminium-/magnesiumhydroksid Kalsiumkarbonat	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	REZOLSTA og antacida kan brukes samtidig uten dosejustering.
MIDLER MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemisk) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepidil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antiarytmika. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Forsiktighet er påkrevd og hvis mulig er overvåking av terapeutisk konsentrasjon anbefalt for disse antiarytmika ved samtidig bruk av REZOLSTA. Samtidig bruk av amiodaron, bepidil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin og REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Digoksin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av digoksin. (P-glykoproteinemming)	Det anbefales at lavest mulig startdose digoksin gis til pasienter som får REZOLSTA. Digoksindosen bør titreres forsiktig for å få den ønskede kliniske effekten mens pasientens totale kliniske tilstand vurderes.
ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin	Basert på teoretiske vurderinger forventes klaritromycin å øke plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-hemming) Klaritromycinkonsentrasjonen kan øke ved samtidig bruk av REZOLSTA. (CYP3A-hemming)	Forsiktighet bør utvises når klaritromycin kombineres med REZOLSTA. For pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør anbefalt dose sjekkes i preparatomtalen for klaritromycin.

ANTIKOAGULANTIA/PLATEAGGREGASJONSHEMMERE		
Apiksaban Rivaroksaban	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av REZOLSTA og disse antikoagulantia øke antikoagulantkonsentrasjonen. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming)	Samtidig bruk av REZOLSTA og en direkte oral antikoagulant (DOAK) som metaboliseres av CYP3A4 og transporteres av P-gp, er ikke anbefalt da dette kan medføre økt blødningsfare.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkeltdose:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C _{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C _{max} ↑ 99 %	Klinisk monitorering og dosereduksjon er nødvendig når en DOAK som transporteres av P-gp, men ikke metaboliseres av CYP3A4, inkludert dabigatraneteksilat og edoksaban, gis samtidig med REZOLSTA.
Tikagrelor	Basert på teoretiske vurderinger kan samtidig bruk av REZOLSTA og tikagrelor øke konsentrasjonen av tikagrelor. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming).	Samtidig bruk av REZOLSTA og tikagrelor er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klopidogrel	Basert på teoretiske vurderinger forventes samtidig bruk av REZOLSTA og klopidogrel å redusere plasmakonsentrasjonen av klopidogrels aktive metabolitt, noe som kan redusere klopidogrels plateaggregasjonshemmende aktivitet.	Samtidig bruk av REZOLSTA og klopidogrel er ikke anbefalt. Bruk av andre plateaggregasjonshemmere som ikke påvirkes av CYP-hemming eller -induksjon (f.eks. prasugrel) anbefales (se pkt. 4.3).
Warfarin	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA påvirke warfarins plasmakonsentrasjon.	Det anbefales at den internasjonale normaliserte ratio (INR) bør monitoreres når warfarin gis samtidig med REZOLSTA.
ANTIPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Basert på teoretiske vurderinger forventes disse antiepileptika å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Samtidig bruk av REZOLSTA og disse antiepileptika er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Klonazepam	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke konsentrasjonen av klonazepam. (CYP3A-hemming)	Klinisk monitorering anbefales ved samtidig bruk av REZOLSTA og klonazepam.
ANTIDEPRESSIVA		
Naturlegemidler Johannesurt	Basert på teoretiske vurderinger forventes johannesurt å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Samtidig bruk av johannesurt og REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Paroksetin Sertralin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming) Tidligere data med ritonavirforsterket darunavir har imidlertid vist en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva (ukjent mekanisme), noe som kan være spesifikt for ritonavir.	Dersom disse antidepressiva skal brukes sammen med REZOLSTA, anbefales klinisk monitorering, og en dosejustering av antidepressivumet kan være nødvendig.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antidepressiva. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke metformins plasmakonsentrasjon. (MATE1-hemming)	Tett pasientoppfølging og dosejustering av metformin er anbefalt hos pasienter som bruker REZOLSTA.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av domperidon og REZOLSTA er kontraindisert.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antimykotika, og plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat kan økes av disse antimykotika. (CYP3A- og/eller P-gp-hemming)	Forsiktighet bør utvises og klinisk overvåking anbefales. Når samtidig behandling er nødvendig bør den daglige itraconazoldosen ikke overstige 200 mg.
Vorikonazol	Konsentrasjonen av vorikonazol kan øke eller reduseres ved samtidig bruk av REZOLSTA.	Vorikonazol bør ikke kombineres med REZOLSTA, bortsett fra når bruk av vorikonazol er begrunnet ut fra en nytte/risikovurdering.
GIKTMIDLER		
Kolkisin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke kolkisins plasmakonsentrasjon. (CYP3A- og/eller P-glykoproteinhemming)	En reduksjon i kolkisindosen eller et avbrudd i kolkisinbehandlingen anbefales hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon hvis behandling med REZOLSTA er nødvendig. Kombinasjon av kolkisin og REZOLSTA er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).

ANTIMALARIAMIDLER		
Artemeter/Lumefantrin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke lumefantrins plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	REZOLSTA og artemeter/lumefantrin kan brukes uten dosejustering, men på grunn av økningen av lumefantrineksponeringen, bør kombinasjonen brukes med forsiktighet.
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER		
Rifampicin	Basert på teoretiske vurderinger forventes rifampicin å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Kombinasjon av rifampicin og REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Basert på teoretiske vurderinger forventes disse antimykobakterielle midlene å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	<p>Bruk av REZOLSTA samtidig med rifabutin eller rifapentin anbefales ikke. Dersom kombinasjonen er nødvendig, er anbefalt dose av rifabutin 150 mg 3 ganger i uken på faste dager (for eksempel mandag-onsdage-fredag). Økt monitorering av rifabutinrelaterte bivirkninger, inkludert nøytropeni og uveitt, er påkrevd på grunn av en forventet økning av rifabutineksponeringen. Ytterligere dosereduksjon av rifabutin er ikke undersøkt. Man skal være oppmerksom på at dosering to ganger i uken med 150 mg ikke nødvendigvis gir optimal rifabutineksponering, noe som medfører risiko for rifamycinresistens og behandlingssvikt. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer om riktig behandling av tuberkulose hos hiv-smittede pasienter.</p> <p>Anbefalingen er forskjellig fra ritonavirforsterket darunavir. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.</p>
ANTINEOPLASTISKE MIDLER		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antineoplastiske legemidlene. (CYP3A-hemming)	Konsentrasjonen av disse legemidlene kan øke ved samtidig bruk av REZOLSTA, noe som medfører fare for økning av bivirkninger som vanligvis er forbundet med disse legemidlene. Forsiktighet bør utvises ved kombinasjon av et av disse antineoplastiske legemidlene med REZOLSTA.
Everolimus Irinotekan		Samtidig bruk av everolimus eller irinotekan og REZOLSTA anbefales ikke.

ANTIPSYKOTIKA/NEVROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse antipsykotika. (CYP3A-, CYP2D6- og/eller P-gp-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales når REZOLSTA gis samtidig med perfenazin, risperidon eller tioridazin. For disse antipsykotika bør det vurderes å reduserte antipsykotikadosen ved samtidig bruk av REZOLSTA.
Lurasidon Pimozid Sertindol Kvetiapin		Kombinasjon av lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol med REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).
β-BLOKKERE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse betablokkerne. (CYP3A-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig bruk av REZOLSTA og betablokkere, og en lavere dose av betablokkeren bør vurderes.
KALSIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse kalsiumantagonistene. (CYP3A- og/eller CYP2D6-hemming)	Klinisk overvåkning av terapeutiske effekter og bivirkninger anbefales når disse legemidlene gis samtidig med REZOLSTA.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som hovedsakelig metaboliseres av CYP3A (inkludert betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamcinolon).	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse kortikosteroidene (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av REZOLSTA og kortikosteroider (alle administrasjonsveier) som metaboliseres av CYP3A kan øke risikoen for utvikling av systemiske effekter av kortikosteroider, inkludert Cushings syndrom og binyrebarksuppresjon. Samtidig bruk av kortikosteroider som metaboliseres av CYP3A anbefales ikke med mindre den potensielle fordelene for pasientene er større enn risikoen. I slike tilfeller skal pasientene overvåkes for systemiske effekter av kortikosteroider. Alternative kortikosteroider som er mindre avhengige av CYP3A-metabolisme, f.eks. beklometason bør vurderes, spesielt ved langtidsbruk.
Deksametason (systemisk)	Basert på teoretiske vurderinger forventes (systemisk) deksametason å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon)	Systemisk deksametason skal brukes med forsiktighet sammen med REZOLSTA.

ENDOTELINRESEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Basert på teoretiske vurderinger forventes bosentan å redusere plasmakonsentrasjonen av darunavir og/eller kobicistat. (CYP3A-induksjon) REZOLSTA forventes å øke bosentans plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Det anbefales ikke å gi REZOLSTA samtidig med bosentan.
HEPATITT C VIRUS (HCV) DIREKTE-VIRKENDE ANTIVIRALE MIDLER		
NS3-4A-hemmere		
Elbasvir/grazoprevir	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA øke eksponeringen av grazoprevir. (OATP1B- og CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av REZOLSTA og elbasvir/grazoprevir er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA øke eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- og/eller OATP1B1/3-hemming)	Det er ikke anbefalt å administrere REZOLSTA sammen med glekaprevir/pibrentasvir.
HMG CO-A-REDUKTASEHEMMERE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg én gang daglig): atorvastatin AUC ↑ 290 % atorvastatin C _{max} ↑ 319 % atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg én gang daglig): rosuvastatin AUC ↑ 93 % rosuvastatin C _{max} ↑ 277 % rosuvastatin C _{min} ND Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin og simvastatin. (CYP3A-hemming og/eller transport)	Samtidig bruk av enHMG-CoA-reduktasehemmer og REZOLSTA kan øke plasmakonsentrasjonen av det lipidsenkende midlet, som kan medføre bivirkninger som myopati. Ved behov for samtidig bruk av HMG-CoA-reduktasehemmere og REZOLSTA, anbefales det å starte med laveste dose og titrere opp til ønsket klinisk effekt mens man monitorerer med hensyn til sikkerhet.
Lovastatin Simvastatin		Samtidig bruk av REZOLSTA og lovastatin eller simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANDRE LIPIDMODIFISERENDE MIDLER		
Lomitapid	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke eksponeringen av lomitapid ved samtidig bruk. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
H₂-RESEPTORANTAGONISTER		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.	REZOLSTA kan gis samtidig med H ₂ -reseptorantagonister uten dosejusteringer.

IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse immunsuppressiva. (CYP3A-hemming)	Ved samtidig bruk må terapeutisk legemiddelmonitorering av det immunsuppressive midlet utføres. Samtidig bruk av everolimus og REZOLSTA anbefales ikke.
BETAAGONISTER TIL INHALASJON		
Salmeterol	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke salmeterols plasmakonsentrasjon. (CYP3A-hemming)	Samtidig bruk av salmeterol og REZOLSTA anbefales ikke. Kombinasjonen kan gi økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger av salmeterol, inkludert QT-forlengelse, palpitasjoner og sinustakykardi.
NARKOTISKE ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDAVHENGIGHET		
Buprenorfin/nalokson	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA øke plasmakonsentrasjonen av buprenorfin og/eller norbuprenorfin.	Dosejustering av buprenorfin er muligens ikke nødvendig ved samtidig bruk av REZOLSTA, men grundig klinisk overvåkning for tegn på opiattoksisitet anbefales.
Metadon	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA øke metadons plasmakonsentrasjon. Med ritonavirforsterket darunavir er det observert en liten reduksjon i metadons plasmakonsentrasjon. For ytterligere detaljer, se preparatomtalen for darunavir.	Ingen dosejustering av metadon forventes å være nødvendig når samtidig bruk av REZOLSTA initieres. Klinisk overvåkning anbefales, da det kan bli nødvendig å justere vedlikeholdsbehandlingen hos enkelte pasienter.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA øke plasmakonsentrasjonen av disse analgetika. (CYP2D6- og/eller CYP3A-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig bruk av REZOLSTA og disse analgetika.
ØSTROGENBASERTE PREVENSJONSMIDLER		
Drospirenon (3 mg én gang daglig) Etinyløstradiol (0,02 mg én gang daglig) Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C _{max} ↑ 15 % drospirenon C _{min} ND etinyløstradiol AUC ↓ 30 % etinyløstradiol C _{max} ↓ 14 % etinyløstradiol C _{min} ND Basert på teoretiske vurderinger kan REZOLSTA påvirke plasmakonsentrasjonen av noretindron. (CYP3A-hemming, UGT/SULT-induksjon)	Alternativ prevensjon eller tilleggsprevensjon anbefales når østrogenbasert prevensjon gis samtidig med REZOLSTA. Pasienter som bruker østrogen som hormonsubstitusjonsbehandling bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. Når REZOLSTA gis samtidig med et legemiddel som inneholder drospirenon, anbefales klinisk monitorering på grunn av muligheten for hyperkalemi.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloksegol	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av REZOLSTA og naloksegol er kontraindisert.

FOSFODIESTERASE, TYPE 5 (PDE-5)-HEMMERE		
<p>Til behandling av erektil dysfunksjon</p> <p>Sildenafil Tadalafil Vardenafil</p> <p>Avanafil</p>	<p>Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse PDE-5-hemmerne. (CYP3A-hemming)</p>	<p>Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av PDE-5-hemmere til behandling av erektil dysfunksjon og REZOLSTA. Hvis samtidig bruk av REZOLSTA og sildenafil, vardenafil eller tadalafil er indisert, bør sildenafil gitt som enkeltdose ikke overstige 25 mg i løpet av 48 timer, vardenafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 2,5 mg i løpet av 72 timer og tadalafil gitt som enkeltdose bør ikke overstige 10 mg i løpet av 72 timer.</p> <p>Kombinasjon av avanafil og REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
<p>Til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse PDE-5-hemmerne. (CYP3A-hemming)</p>	<p>Det er ikke fastslått en sikker og effektiv dose av sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, sammen med REZOLSTA. Det er økt fare for sildenafilrelaterte bivirkninger (inkludert synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig bruk av REZOLSTA og sildenafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).</p> <p>Samtidig bruk av tadalafil til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, og REZOLSTA anbefales ikke.</p>
PROTONPUMPEHEMMERE		
<p>Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Basert på teoretiske vurderinger forventes ingen mekanistisk interaksjon.</p>	<p>REZOLSTA kan gis samtidig med protonpumpehemmere uten dosejusteringer.</p>

SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem Midazolam (oral) Triazolam	Basert på teoretiske vurderinger forventes REZOLSTA å øke plasmakonsentrasjonen av disse sedativa/hypnotika. (CYP3A-hemming)	Klinisk overvåkning anbefales ved samtidig bruk av REZOLSTA og disse sedativa/hypnotika, og en lavere dose av sedativa/hypnotika bør vurderes. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av REZOLSTA og parenteral midazolam. Dersom REZOLSTA gis samtidig med parenteral midazolam bør det skje på en intensivavdeling eller i en lignende setting som sikrer tett klinisk overvåkning og egnet medisinsk behandling i tilfelle åndedrettshegning og/eller forlenget sedasjon skulle inntreffe. Dosejustering av midazolam bør vurderes, særlig hvis det gis mer enn en enkelt dose av midazolam. Samtidig bruk av oral midazolam eller triazolam og REZOLSTA er kontraindisert (se pkt. 4.3).
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULASJON		
Dapoksetin	Ikke undersøkt.	Samtidig administrasjon av REZOLSTA og dapoksetin er kontraindisert.
UROLOGISKE LEGEMIDLER		
Fesoterodin Solifenacin	Ikke undersøkt.	Brukes med forsiktighet. Monitorer for bivirkninger av fesoterodin og solifenacin. Dosereduksjon av fesoterodin eller solifenacin kan være nødvendig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data og godt kontrollerte studier med darunavir eller kobicistat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet medfører lav darunavireksponering (se pkt. 5.2), som kan være forbundet med økt risiko for behandlingssvikt og økt risiko for hiv-overføring til barnet. Behandling med REZOLSTA skal derfor ikke startes under graviditet, og kvinner som blir gravide under behandling med REZOLSTA skal bytte til et alternativt regime (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Det er ukjent om darunavir eller kobicistat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Rottestudier har vist at darunavir skilles ut i melk og var toksisk hos avkom ved høye nivåer (1000 mg/kg/dag). Dyrestudier har vist at kobicistat skilles ut i melk. Kvinner bør instrueres til å ikke amme hvis de får

REZOLSTA, på grunn av risiko for bivirkninger hos spedbarn som dier.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata fra mennesker er tilgjengelige for darunavir eller kobicistat. Det var ingen effekt på parring eller fertilitet hos dyr (se pkt. 5.3). Basert på dyrestudier forventes ingen ingen effekt på parring eller fertilitet med REZOLSTA.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

REZOLSTA kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert hos noen pasienter under behandlingsregimer som inkluderer darunavir gitt sammen med kobicistat, og dette bør tas i betraktning når pasientens evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Samlet sikkerhetsprofil for REZOLSTA er basert på tilgjengelige data fra kliniske studier med darunavir forsterket med kobicistat eller ritonavir, og med kobicistat, samt data samlet etter markedsføring for darunavir/ritonavir.

Da REZOLSTA inneholder darunavir og kobicistat, kan bivirkninger forbundet med disse enkeltkomponentene forventes.

De hyppigst rapporterte bivirkningene i sammenslåtte data fra fase III-studien GS-US-216-130 og REZOLSTA-gruppen i fase III-studien TMC114FD2HTX3001 var diaré (23 %), kvalme (17 %), utslett (13 %) og hodepine (10 %). Alvorlige bivirkninger er diabetes mellitus, (legemiddel)overfølsomhet, immunrekonstitusjonssyndrom, utslett, Stevens-Johnsons syndrom og oppkast. Alle disse alvorlige bivirkningene forekom hos én (0,1 %) forsøksperson, unntatt utslett som forekom hos fire (0,6 %) forsøkspersoner.

De hyppigste bivirkningene rapportert i det kliniske utviklingsprogrammet for darunavir/ritonavir og som spontane rapporter er diaré, kvalme, utslett, hodepine og oppkast. De hyppigste alvorlige bivirkningene er akutt nyresvikt, hjerteinfarkt, immunrekonstitusjonssyndrom, trombocytopeni, osteonekrose, diaré, hepatitt og pyreksi.

I 96-ukers analysen var sikkerhetsprofilen til darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos behandlingsnaive forsøkspersoner lik den som ses med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos behandlingserfarne forsøkspersoner, unntatt kvalme som ble observert hyppigere hos behandlingsnaive forsøkspersoner. Dette var hovedsakelig lett kvalme.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvenskategori. Innenfor hver frekvenskategori er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenskategoriene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Bivirkninger med darunavir/kobicistat hos voksne pasienter

MedDRA organklassesystem Frekvenskategori	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
vanlige	(legemiddel)overfølsomhet
mindre vanlige	immunrekonstitusjonssyndrom
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	
vanlige	anoreksi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi
mindre vanlige	diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperglykemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>	
vanlige	unormale drømmer
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	
svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
svært vanlige	diaré, kvalme
vanlige	oppkast, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi, flatulens
mindre vanlige	akutt pankreatitt, forhøyede pankreasenzymverdier
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	
vanlige	forhøyede leverenzymverdier
mindre vanlige	hepatitt*, cytolytisk hepatitt*
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
svært vanlige	utslett (inkludert makuløst, makulopapuløst, papuløst, erytematøst, kløende og generelt utslett samt allergisk dermatitt)
vanlige	pruritus
mindre vanlige	Stevens-Johnsons syndrom#, angioødem, urticaria
sjeldne	legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
ikke kjent	toksisk epidermal nekrolyse*, akutt generalisert eksantematøs pustulose*
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	
vanlige	myalgi
mindre vanlige	osteonekrose*
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	
sjeldne	krystallnefropati*§
<i>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</i>	
mindre vanlige	gynekomasti*
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
vanlige	fatigue, asteni
<i>Undersøkelser</i>	
vanlige	økt kreatinin i blod

-
- * Disse bivirkningene er ikke rapportert i kliniske studier med darunavir/kobicistat, men er registrert ved behandling med darunavir/ritonavir og kan forventes også med darunavir/kobicistat.
- # Når det også tas hensyn til kliniske studiedata for DRV/COBI/emtricitabin/tenofoviralfenamid, forekom Stevens-Johnsons syndrom sjelden (hos 1 av 2551 forsøkspersoner), tilsvarende som i det kliniske studieprogrammet for DRV/rtv (se Alvorlige hudreaksjoner i pkt. 4.4).
- § Bivirkning identifisert etter markedsføring. I henhold til guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009), ble frekvensen av denne bivirkningen etter markedsføring fastslått ved bruk av "Regelen om 3".

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Utslett

I kliniske studier med darunavir/ritonavir og darunavir/kobicistat, var utslett for det meste lett til moderat, forekom oftest de fire første behandlingsukene og avtok ved fortsatt behandling (se pkt. 4.4). Sammenslåtte data fra en studie med én behandlingsgruppe som undersøkte darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og andre antiretrovirale midler, og én gruppe i en studie hvor det ble gitt REZOLSTA 800/150 mg én gang daglig og andre antiretrovirale midler, viste at 1,9 % av pasientene seponerte behandlingen på grunn av utslett.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Forstyrrelser i muskler og skjelett

Økt CK, myalgi, myositt og sjeldne tilfeller av rhabdomyolyse er rapportert ved bruk av hiv-proteasehemmere, særlig i kombinasjon med NRTIs.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden hiv-sykdom eller langtidseksposering for kombinasjonsbehandling med antiretroviral terapi (CART). Frekvens av denne tilstanden er ukjent (se pkt. 4.4).

Immunrekonstitusjonssyndrom Hos hiv-smittede pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av kombinasjonsbehandlingen (CART), kan det oppstå en betennelsesreaksjon overfor asymptotiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Blødninger hos pasienter med hemofili

Det er rapportert økning av spontane blødninger hos pasienter med hemofili som får antiretrovirale proteasehemmere (se pkt. 4.4).

Redusert estimert kreatininclearance

Kobicistat er vist å redusere estimert kreatininclearance på grunn av hemming av tubulær renal sekresjon av kreatinin. En økning i serumkreatinin på grunn av kobicistats hemmende effekt overstiger vanligvis ikke 0,4 mg/dl.

Kobicistats effekt på serumkreatinin ble undersøkt i en fase I-studie med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (eGFR \geq 80 ml/minutt, n = 12) og mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR: 50-79 ml/minutt, n = 18). Endring fra baseline i estimert glomerulusfiltrasjonshastighet beregnet ved Cockcroft-Gaults metode (eGFR_{CG}), ble observert innen 7 dager etter oppstart av behandling med kobicistat 150 mg hos forsøkspersoner med normal nyrefunksjon ($-9,9 \pm 13,1$ ml/minutt) og mild til moderat nedsatt nyrefunksjon ($-11,9 \pm 7,0$ ml/minutt). Disse reduksjonene i eGFR_{CG} var reversible etter seponering av kobicistat og påvirket ikke faktisk glomerulusfiltrasjonshastighet, bestemt ved clearance av testlegemidlet ioheksol.

I fase III-studien med én behandlingsgruppe (GS-US-216-130) ble det registrert en reduksjon i eGFR_{CG} i uke 2, som var stabil ut uke 48. Gjennomsnittlig endring i eGFR_{CG} fra baseline var $-9,6$ ml/minutt i uke 2 og $-9,6$ ml/minutt i uke 48. I REZOLSTA-gruppen i fase III-studien

TMC114FD2HTX3001 var gjennomsnittlig endring i eGFR_{CG} fra baseline –11,1 ml/minutt i uke 48, og gjennomsnittlig endring i eGFR_{cystatin c} fra baseline var +2,9 ml/minutt/1,73 m² i uke 48.

For mer informasjon, se preparatomtalen for kobicistat.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til komponentene i REZOLSTA ble undersøkt hos ungdom i alderen 12 år til under 18 år, som veide minst 40 kg, i den kliniske studien GS-US-216-0128 (behandlingserfarne, virologisk supprimerte, N = 7). Sikkerhetsanalyser i denne studien med ungdom identifiserte ingen nye sikkerhetsproblemer sammenlignet med den kjente sikkerhetsprofilen til darunavir og kobicistat hos voksne forsøkspersoner.

Andre spesielle populasjoner

Pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Det foreligger begrenset informasjon om bruk av REZOLSTA hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon. Av 1968 behandlingserfarne pasienter som fikk darunavir og ritonavir 600/100 mg to ganger daglig, hadde 236 pasienter også hepatitt B eller C. Pasienter med samtidig kronisk viral hepatitt hadde større sannsynlighet for å ha levertransaminaseforhøyninger ved baseline og få behandlingsutløste levertransaminaseforhøyninger enn de uten (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering med REZOLSTA eller darunavir i kombinasjon med kobicistat hos mennesker. Enkelt doser opptil 3200 mg darunavir som mikstur alene og opptil 1600 mg av tablettformuleringen av darunavir kombinert med ritonavir, har blitt administrert til friske frivillige uten symptomgivende bivirkninger.

Det finnes ingen spesiell antidot mot overdosering med REZOLSTA. Behandling ved overdosering med REZOLSTA består av generelle støttetiltak som inkluderer monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status. Da darunavir og kobicistat er sterkt proteinbundne, er det usannsynlig at dialyse kan fjerne virkestoffene i vesentlig grad.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, antivirale midler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner, ATC-kode: J05AR14

Virkningsmekanisme

Darunavir hemmer den dimeriserende og den katalytiske aktiviteten av hiv-1-protease (K_D på $4,5 \times 10^{-12}$ M). Den hemmer selektivt spaltning av hiv- kodede Gag-Pol-polyproteiner hos virusinfiserte celler, og forhindrer derved dannelse av modne infeksjose viruspartikler.

Kobicistat er en mekanismebasert hemmer av cytokrom P450 i CYP3A-undergruppen. Kobicistats hemming av CYP3A-mediert metabolisme øker systemisk eksponering av CYP3A-substrater, som

darunavir, hvor biotilgjengeligheten er begrenset og halveringstiden redusert på grunn av CYP3A-avhengig metabolisme.

Antiviral aktivitet in vitro

Darunavir viser aktivitet mot laboratoriestammer og kliniske isolater av hiv-1 og laboratoriestammer av hiv-2 hos akutt infiserte T-cellelinjer, mononukleære celler i humant perifert blod og humane monocytter/makrofager med median EC₅₀-verdier fra 1,2 til 8,5 nM (0,7 til 5,0 ng/ml). Darunavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av hiv-1 gruppe M (A, B, C, D, E, F, G) og gruppe O primærisolater med EC₅₀-verdier fra < 0,1 til 4,3 nM.

Disse EC₅₀-verdiene er godt under konsentrasjonsområdet for 50 % cellulær toksisitet fra 87 µM til > 100 µM.

Kobicistat har ingen påviselig antiviral aktivitet overfor hiv-1 og motvirker ikke darunavirs antivirale effekt.

Resistens

In vitro-seleksjon av darunavirresistent virus fra villtype hiv-1 var langvarig (> 3 år). De selekterte virusene kunne ikke vokse i nærvær av darunavirkonsentrasjoner over 400 nM. Virus selektert under disse forholdene og som viste nedsatt følsomhet overfor darunavir (23 til 50 ganger) hadde 2 til 4 aminosyresubstitusjoner i proteasegenet. Nedsatt følsomhet overfor darunavir hos virusene som fremkom i seleksjonsforsøket kunne ikke forklares av utvikling av disse proteasemutasjonene.

Resistensprofilen til REZOLSTA skyldes darunavir. På grunn av manglende antiviral aktivitet medfører ikke kobicistat seleksjon av hiv-resistensmutasjoner. Resistensprofilen til REZOLSTA støttes av to fase III-studier utført med darunavir/ritonavir hos behandlingsnaive (ARTEMIS) og behandlingserfarne (ODIN) pasienter og analyse av 48-ukersdata fra studie GS-US-216-130 hos behandlingsnaive og behandlingserfarne pasienter.

Lav andel av utvikling av resistent hiv-1-virus ble observert hos ART-naive pasienter som ble behandlet for første gang med REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med andre ART, og hos ART-erfarne pasienter uten darunavir RAMs som fikk REZOLSTA eller darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig i kombinasjon med andre ART. Tabellen nedenfor viser utvikling av hiv-1-proteasemutasjoner og tap av følsomhet overfor hiv-proteasehemmere ved virologisk svikt ved endepunkt i studiene GS-US-216-130, ARTEMIS og ODIN.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N = 295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig N = 18	Behandlingsnaive darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	Behandlingserfarne darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 294	Behandlingserfarne darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig N = 296
Antall personer med virologisk svikt og genotypedata som utviklet mutasjoner ^c ved endepunkt, n/N					
Primære (major) PI-mutasjoner	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Antall personer med virologisk svikt og fenotypedata som viste tap av følsomhet overfor proteasehemmere ved endepunkt sammenlignet med baseline ^d , 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
sakinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40

tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41
------------	-----	-----	------	------	------

- ^a Virologisk svikt utvalgt til resistenstesting ble definert som: aldri hemming: Hiv-1 RNA < 1 log₁₀ reduksjon fra baseline og ≥ 50 kopier/ml i uke 8, bekreftet ved påfølgende besøk; tilbakefall: Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml etterfulgt av bekreftet hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml eller bekreftet > 1 log₁₀ hiv-1 RNA-økning fra laveste verdi; seponering med hiv-1 RNA ≥ 400 kopier/ml på siste besøk
- ^b Virologisk svikt basert på TLOVR-algoritme hvor ikke-VF ble utelatt (hiv-1 RNA > 50 kopier/ml)
- ^c IAS-USA lister
- ^d I GS-US-216-130 var baseline fenotype ikke tilgjengelig

Kryssresistens

Hos pasientene med virologisk svikt i GS-US-216-130-studien ble det ikke observert kryssresistens med andre hiv-proteasehemmere. Se tabell over for informasjon om ARTEMIS og ODIN.

Kliniske resultater

Den antiretrovirale effekten til REZOLSTA skyldes darunavirkomponenten. Kobicistats effekt som en farmakokinetisk forsterker for darunavir er vist i farmakokinetikkstudiene. I disse farmakokinetikkstudiene samsvarte eksponeringen av darunavir 800 mg forsterket med kobicistat 150 mg med det som er observert ved forsterkning med ritonavir 100 mg. Darunavir som komponent i REZOLSTA er bioekvivalent med darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig gitt samtidig som separate legemidler (se pkt. 5.2).

Evidens for effekt av REZOLSTA én gang daglig er basert på analyse av 48-ukersdata fra studie GS-US-216-130 hos ART-naive og ART-erfarne pasienter, studie TMC114FD2HTX3001 hos ART-naive pasienter og to fase III-studier, ARTEMIS og ODIN, utført med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig hos henholdsvis ART-naive og ART-erfarne pasienter.

Beskrivelse av kliniske studier av REZOLSTA hos voksne

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 150 mg kobicistat én gang daglig hos ART-naive og ART-erfarne pasienter

GS-US-216-130 er en ublindert fase III-studie med én behandlingsgruppe som undersøker farmakokinetikk, sikkerhet, tolerabilitet og effekt av darunavir sammen med kobicistat hos 313 hiv-1-infiserte voksne pasienter (295 behandlingsnaive og 18 behandlingserfarne). Disse pasientene fikk darunavir 800 mg én gang daglig i kombinasjon med kobicistat 150 mg én gang daglig og et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) bestående av 2 aktive NRTIs valgt av utprøver.

Hiv-1-infiserte pasienter som kunne inkluderes i denne studien hadde en genotype ved screening uten darunavir RAMs og med plasma hiv-1 RNA ≥ 1000 kopier/ml. Tabellen under viser effektdata fra 48-ukersanalysen i GS-US-216-130-studien:

<i>Resultater i uke 48</i>	GS-US-216-130		
	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 295	Behandlingserfarne darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 18	Alle forsøkspersoner darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + OBR N = 313
hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
gjennomsnittlig hiv-1 RNA log endring fra baseline (log ₁₀ kopier/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
gjennomsnittlig CD4+ celletallsendring fra baseline ^b	+174	+102	+170

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Beregning basert på siste observasjon (Last Observation Carried Forward)

Effekt av darunavir/kobicistat fastdosekombinasjon 800/150 mg én gang daglig hos ART-naive pasienter

TMC114FD2HTX3001 er en randomisert, dobbeltblindet, fase III-studie med aktiv kontroll, som undersøker effekt og sikkerhet av darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid mot darunavir/kobicistat fastdosekombinasjon + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat. I behandlingsgruppen med darunavir/kobicistat fastdosekombinasjon ble 363 hiv-1-infiserte voksne, behandlingsnaive pasienter behandlet.

Hiv-1-infiserte pasienter som kunne inkluderes i denne studien hadde plasma hiv-1 RNA ≥ 1000 kopier/ml. Tabellen under viser 48-ukers effektdata i darunavir/kobicistatgruppen i TMC114FD2HTX3001-studien:

TMC114FD2HTX3001 (darunavir/kobicistatgruppe)	
Resultater i uke 48	Behandlingsnaive darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig + emtricitabin/tenofoviridisoprosilfumarat N = 363
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	321 (88,4 %)
Virologisk svikt ^a	12 (3,3 %)
Ingen virologiske data i 48-ukersvindu ^a	30 (8,3 %)
Gjennomsnittlig CD4+ celletallsendring fra baseline ^b	+173,8

^a Beregning basert på Snapshot-algoritmen.

^b De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling; pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0

Beskrivelse av kliniske studier av darunavir/ritonavir hos voksne

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig hos ART-naive pasienter

Evidens for effekten av darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig er basert på analyser av 192-ukers data fra den randomiserte, kontrollerte, åpne fase III studien ARTEMIS hos antiretroviralt behandlingsnaive hiv-1 infiserte pasienter. Studien sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gitt som to ganger daglig eller én gang daglig). I begge studiearmene brukte man et fast bakgrunnsregime bestående av tenofoviridisoprosilfumarat 300 mg én gang daglig og emtricitabin 200 mg én gang daglig.

Tabellen nedenfor viser effektdata fra 48-ukers- og 96-ukersanalyse av ARTEMIS-studien:

ARTEMIS						
Resultater	Uke 48^a			Uke 96^b		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N = 346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall for differansen)	darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag N = 346	Behandlings-forskjell (95 % konfidens-intervall for differansen)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^c Alle pasienter	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) ^d	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) ^d
Med baseline hiv-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) ^d	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) ^d
Med baseline hiv-RNA $\geq 100 000$	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Med baseline CD4+ celtall < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) ^d	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) ^d

Med baseline CD4+ celle-tall ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
median CD4+ celledalls- endring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Data basert på analyser ved uke 48

^b Data basert på analyser ved uke 96

^c Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^d Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^e De som ikke fullførte regnes som mislykket behandling: pasienter som avbrøt før studieslutt tillegges en endring lik 0

Non-inferiority i virologisk respons på darunavir/ritonavirbehandling, definert som den prosentandel av pasientene som har plasma hiv-1 RNA nivå < 50 kopier/ml, ble demonstrert (med den forhåndsdefinerte 12 % non-inferiority marginen) for både Intent-To-Treat (ITT) og On Protocol (OP) populasjonen i 48-ukers analysen. Disse resultatene ble bekreftet i analyser av data ved 96 ukers behandling i ARTEMIS-studien. Disse resultatene vedvarte etter 192 ukers behandling i ARTEMIS-studien.

Effekt av darunavir 800 mg én gang daglig gitt sammen med 100 mg ritonavir én gang daglig hos ART-erfarne pasienter

ODIN er en randomisert, ublindert fase III-studie som sammenlignet darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig hos ART-erfarne hiv-1 infiserte pasienter med genotype resistenstesting som ikke viste noen darunavir RAMs (dvs. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ved screening og hiv-1 RNA > 1000 kopier/ml ved screening. Effektanalyser er basert på 48 ukers behandling (se tabellen nedenfor). Begge armer brukte optimalisert bakgrunnsbehandling (OBR) med ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Resultater	darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig + OBR N = 296	Behandlingsforskjell (95 % konfidensintervall)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Med baseline hiv-1 RNA (kopier/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ celletall (x 10 ⁶ /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 type			
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)
Andre ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
gjennomsnittlig CD4+ celletallsendring fra baseline (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Beregning basert på TLOVR-algoritmen

^b Basert på normalberegning av forskjellen i % respons

^c Type A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF og CRF06_CPX

^d Gjennomsnittlig forskjell

^e Beregning basert på siste observasjon videreført (Last Observation Carried Forward)

Ved uke 48 ble det vist non-inferiority i virologisk respons (med den forhåndsdefinerte non-inferiority-marginen på 12 %), definert som prosentandelen av pasienter med hiv-1-RNA-plasmanivå < 50 kopier/ml, ved behandling med darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig sammenlignet med darunavir/ritonavir 600/100 mg to ganger daglig for både ITT og OP populasjoner.

REZOLSTA bør ikke brukes hos pasienter med én eller flere darunavirresistensrelaterte mutasjoner (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA \geq 100 000 kopier/ml eller CD4+ celletall < 100 celler \times 10⁶/l (se pkt. 4.2 og 4.4). Begrensede data er tilgjengelige for pasienter med andre hiv-1 typer enn B.

Pediatrik populasjon

Bruk av REZOLSTA hos ungdomspasienter i alderen 12 år til under 18 år, som veier minst 40 kg, støttes av studier hos voksne og studien GS-US-216-0128 hos hiv-1-infiserte ungdommer, som undersøkte komponentene i REZOLSTA. For ytterligere støttende informasjon, se preparatomtalene til darunavir og kobicistat.

I den åpne fase II/III-studien GS-US-216-0128 ble effekt, sikkerhet og farmakokinetikk undersøkt for darunavir 800 mg og kobicistat 150 mg (administrert som separate tabletter) og minst 2 NRTIs hos 7 hiv-1-infiserte, behandlingserfarne, virologisk suppresserte ungdommer (se pkt. 5.2). Pasientene sto på et stabilt antiretroviralt regime (i minst 3 måneder), bestående av darunavir gitt sammen med ritonavir, kombinert med 2 NRTIs. De byttet fra ritonavir til kobicistat 150 mg én gang daglig og fortsatte med darunavir (N = 7) og 2 NRTIs.

Virologisk resultat hos ART-erfarne, virologisk suppresserte ungdommer i uke 48	
GS-US-216-0128	
Resultat i uke 48	Darunavir/kobicistat + minst 2 NRTIs (N = 7)
Hiv-1 RNA < 50 kopier/ml med FDAs Snapshot-metode	85,7 % (6)
CD4+ prosent median endring fra baseline ^a	-6,1 %
CD4+ celletall median endring fra baseline ^a	-342 celler/mm ³

^a Ingen beregning (observerte data).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med REZOLSTA i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved tilstanden behandling av hiv-1-infeksjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

I en biotilgjengelighetsstudie er det vist sammenlignbar darunavireksponering for REZOLSTA og darunavir/ritonavir 800/100 mg én gang daglig ved steady-state etter et måltid hos friske forsøkspersoner.

Bioekvivalens mellom REZOLSTA og darunavir/kobicistat 800/150 mg gitt samtidig som separate legemidler ble fastslått ved ikke-fastende og fastende tilstand hos friske forsøkspersoner.

Absorpsjon

Darunavir

Absolutt oral biotilgjengelighet av en enkeltdose på 600 mg darunavir alene er ca. 37 %.

Darunavir ble raskt absorbert etter oralt inntak av REZOLSTA hos hos friske forsøkspersoner. Maksimal plasmakonsentrasjon av darunavir i nærvær av kobicistat oppnås vanligvis innen 3 til 4,5 timer. Etter oralt inntak av REZOLSTA hos friske forsøkspersoner ble maksimal plasmakonsentrasjon av kobicistat observert 2 til 5 timer etter dosering.

Når det inntas sammen med mat er den relative eksponeringen av darunavir 1,7 ganger høyere sammenlignet med inntak uten mat. REZOLSTA tabletter skal derfor tas sammen med mat. Typen mat påvirker ikke eksponeringen av REZOLSTA.

Distribusjon

Darunavir

Ca. 95 % av darunavir er bundet til plasmaprotein. Darunavir binder seg hovedsakelig til plasma surt α_1 -glykoprotein.

Etter intravenøs administrasjon var distribusjonsvolumet til darunavir alene $88,1 \pm 59,0$ l (gjennomsnitt \pm SD) og økt til $131 \pm 49,9$ l (gjennomsnitt \pm SD) når administrert sammen med 100 mg ritonavir to ganger daglig.

Kobicistat

97 til 98 % av kobicistat er bundet til plasmaprotein hos mennesker, og gjennomsnittlig plasma til blod-legemiddelkonsentrasjonsforhold var ca. 2.

Biotransformasjon

Darunavir

In vitro-eksperimenter med humane levermikrosomer (HLM) indikerer at darunavir hovedsakelig gjennomgår oksidativ metabolisme. Darunavir metaboliseres i stor grad av CYP-systemet i leveren og nesten utelukkende av isozym CYP3A4. En ^{14}C -darunavirstudie hos friske forsøkspersoner viste at mesteparten av radioaktiviteten i plasma etter en enkeltdose på 400/100 mg darunavir og ritonavir skyldtes den aktive modersubstansen. Minst 3 oksidative darunavirmetabolitter er identifisert i mennesker; alle viste aktivitet som var minst 10 ganger mindre enn darunavirs aktivitet mot villtype hiv.

Kobicistat

Kobicistat metaboliseres via CYP3A (hoved)- og CYP2D6 (i liten grad)-mediert oksidasjon og gjennomgår ikke glukuronidering. Etter oralt inntak av ^{14}C -kobicistat var 99 % av sirkulerende radioaktivitet i plasma uendret kobicistat. Lave nivåer av metabolitter observeres i urin og feces og bidrar ikke til kobicistats CYP3A-hemmende effekt.

Eliminasjon

Darunavir

Etter en dose på 400/100 mg ^{14}C -darunavir og ritonavir, kunne ca. 79,5 % og 13,9 % av ^{14}C -darunavirdosen gjenfinnes i henholdsvis feces og urin. Uendret darunavir utgjorde ca. 41,2 % av den administrerte dosen i feces og ca. 7,7 % i urin. Terminal eliminasjonshalveringstid for darunavir var ca. 15 timer når det ble gitt sammen med ritonavir.

Intravenøs clearance av darunavir alene (150 mg) var 32,8 l/time og i nærvær av lavdose ritonavir var den 5,9 l/time.

Kobicistat

Etter oralt inntak av ^{14}C -kobicistat ble 86 % og 8,2 % av dosen gjenfunnet i henholdsvis feces og urin. Median terminal plasmahalveringstid for kobicistat etter inntak av REZOLSTA er ca. 3-4 timer.

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Tilgjengelige farmakokinetiske data for komponentene i REZOLSTA indikerer imidlertid at det ikke er noen kliniske relevante forskjeller i eksponeringen mellom voksne og ungdom. I tillegg har farmakokinetikken til darunavir 800 mg gitt sammen med kobicistat 150 mg til pediatriske pasienter blitt undersøkt hos 7 ungdom i alderen 12 år til under 18 år, som veide minst 40 kg og fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0128. Geometrisk gjennomsnitt for eksponeringen hos ungdom (AUC_{tau}) var tilsvarende for darunavir og økt 19 % for kobicistat

sammenlignet med eksponeringen oppnådd hos voksne som fikk darunavir 800 mg sammen med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Forskjellen observert for kobicistat ble ikke ansett som klinisk relevant.

	Voksne i studie GS-US-216-0130, uke 24 (referanse)^a Gjennomsnitt (% CV) GLSM	Ungdom i studie GS-US-216-0128, dag 10 (test)^b Gjennomsnitt (% CV) GLSM	GLSM-forhold (90 % konfidensintervall) (test/referanse)
N	60 ^c	7	
DRV farmakokinetisk parameter			
AUC _{tau} (t.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI farmakokinetisk parameter			
AUC _{tau} (t.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Uke 24 intensive farmakokinetiske data fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dag 10 intensive farmakokinetiske data fra forsøkspersoner som fikk DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N = 59 for AUC_{tau} og C_{tau}.

^d Konsentrasjon før dosering (0 timer) ble brukt som surrogat for konsentrasjon ved 24 timer for å anslå AUC_{tau} og C_{tau} i studie GS-US-216-0128.

^e N = 57 og N = 5 for GLSM for C_{tau} i henholdsvis studie GS-US-216-0130 og studie GS-US-216-0128.

Eldre

Darunavir

Begrenset informasjon er tilgjengelig for denne populasjonen. Populasjonsfarmakokinetiske analyser av hiv-smittede pasienter viste at darunavirs farmakokinetikk varierer lite hos pasienter i aldersintervallet (fra 18 til 75 år) vurdert hos hiv-infiserte pasienter (n = 12, alder ≥ 65 år) (se pkt. 4.4). For pasienter over 65 år foreligger imidlertid få data.

Kobicistat

Farmakokinetikken til kobicistat har ikke blitt fullstendig utredet hos eldre personer (65 år og eldre).

Kjønn

Darunavir

Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste litt høyere darunavireksponering (16,8 %) hos hiv-smittede kvinner enn menn. Denne forskjellen er ikke klinisk relevant.

Kobicistat

Det er ikke påvist klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller for kobicistat som følge av kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

REZOLSTA har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Darunavir

Massebalansestudier med ^{14}C -darunavir med ritonavir viste at ca. 7,7 % av den administrerte darunavirdosen skilles ut uendret i urin.

Til tross for at darunavir ikke er undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, viste populasjonsfarmakokinetiske analyser at darunavirs farmakokinetikk ikke påvirkes nevneverdig hos hiv-smittede pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mellom 30-60 ml/minutt, n = 20) (se pkt 4.2 og 4.4).

Kobicistat

En studie av farmakokinetikken til kobicistat ble foretatt hos forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon med sterkt nedsatt nyrefunksjon (estimert kreatininclearance under 30 ml/minutt). Det ble ikke observert noen signifikant forskjell i kobicistats farmakokinetikk mellom forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og friske forsøkspersoner, i samsvar med lav nyreclearance av kobicistat.

Nedsatt leverfunksjon

REZOLSTA har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Darunavir

Darunavir metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. I en studie med gjentatt dosering av darunavir/ritonavir (600/100 mg) to ganger daglig, ble det vist at total plasmakonsentrasjon av darunavir hos personer med mild (Child-Pugh Class A, n = 8) og moderat (Child-Pugh Class B, n = 8) nedsatt leverfunksjon var sammenlignbar med plasmakonsentrasjonen hos friske forsøkspersoner. Konsentrasjonen av ubundet darunavir var imidlertid henholdsvis ca. 55 % (Child-Pugh Class A) og 100 % (Child-Pugh Class B) høyere. Den kliniske betydningen av denne økningen er ukjent. Darunavir/ritonavir bør derfor brukes med forsiktighet. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på darunavirs farmakokinetikk er ikke undersøkt (se pkt. 4.2, 4.3 og 4.4).

Kobicistat

Kobicistat metaboliseres og elimineres hovedsakelig i leveren. En studie av kobicistats farmakokinetikk ble utført hos forsøkspersoner uten hiv-1-infeksjon med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class B). Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i kobicistats farmakokinetikk mellom forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og friske forsøkspersoner. Dosejustering av REZOLSTA er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekt av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class C) på farmakokinetikken til kobicistat har ikke blitt undersøkt.

Samtidig hepatitt B- og/eller hepatitt C-virusinfeksjon

Farmakokinetikkdata fra de kliniske studiene var ikke tilstrekkelige til å fastslå effekt av hepatitt B- og/eller C-virusinfeksjon på farmakokinetikken til darunavir og kobicistat (se pkt. 4.4 og 4.8).

Graviditet og postpartum

Behandling med REZOLSTA under graviditet medfører lav darunavireksponering. Hos kvinner som fikk REZOLSTA under graviditetens andre trimester, var gjennomsnittlige intraindividuelle verdier for total darunavir C_{\max} , AUC_{24h} og C_{\min} henholdsvis 49 %, 56 % og 92 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var verdiene for total darunavir C_{\max} , AUC_{24h} og C_{\min} henholdsvis 37 %, 50 % og 89 % lavere sammenlignet med postpartum. Ubundet fraksjon var også betydelig redusert, inkludert ca. 90 % reduksjon av C_{\min} -nivået. Hovedårsaken til disse lave eksponeringene er en kraftig reduksjon i kobicistateksponeringen som følge av graviditetsrelatert enzyminduksjon (se nedenfor).

Farmakokinetiske resultater for total darunavir etter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg én gang daglig som del av et antiretroviralt regime, under graviditetens andre trimester, graviditetens tredje trimester og postpartum			
Farmakokinetikk for total darunavir (gjennomsnitt ± SD)	Graviditetens andre trimester (n = 7)	Graviditetens tredje trimester (n = 6)	Postpartum (6-12 uker) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.time/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Kobicistateksponeringen var lavere under graviditet, noe som kan medføre suboptimal forsterking av darunavir. Under graviditetens andre trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 50 %, 63 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum. Under graviditetens tredje trimester var kobicistat C_{max} , AUC_{24h} og C_{min} henholdsvis 27 %, 49 % og 83 % lavere sammenlignet med postpartum.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Darunavir

Toksikologistudier med kun darunavir i mus, rotter og hunder og darunavir i kombinasjon med ritonavir i rotter og hunder, er gjennomført med eksponering opptil kliniske eksponeringsnivåer.

I toksikologistudier med gjentatt dosering i mus, rotter og hunder var det bare begrenset effekt av behandlingen med darunavir. Hos gnagere var de identifiserte målorganene det hematopoetiske system, koagulasjonssystemet, lever og tyreoida. En variabel, men begrenset reduksjon i parametre relatert til de røde blodlegemene ble observert sammen med økninger i aktivert partiell tromboplastintid.

Endringer ble observert i lever (hepatocytthypertrofi, vakuolisering, økning av leverenzym) og tyreoida (follikkelhypertrofi). Hos rotter førte kombinasjonen av darunavir og ritonavir til en liten økning i effekten på RBC-parametre, lever og tyreoida og økt insidens av "øy"-fibrose i pankreas (bare hos hannrotter) sammenlignet med behandling med darunavir alene. Hos hunder ble det ikke identifisert toksikologiske funn av betydning eller målorganer opp til eksponeringer ekvivalent til klinisk eksponering ved anbefalt dose.

I en rottestudie sank antall corpora lutea og implantasjoner i nærvær av maternell toksisitet. Ellers var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved darunavirbehandling på inntil 1000 mg/kg/dag og ved lavere eksponeringsnivåer enn det som oppnås hos mennesker ved klinisk anbefalt dose (0,5 ganger AUC). Opp til samme dosenivå var det ingen teratogene funn ved behandling med darunavir alene hos rotter og kaniner, eller ved behandling med darunavir kombinert med ritonavir hos mus.

Eksponeringsnivåer var lavere enn nivåene funnet ved anbefalt klinisk dose hos mennesker. I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter førte darunavir med og uten ritonavir til forbigående reduksjon i vektøkning til avkommet før de ble avvent, og det var en liten forsinkelse i åpning av øyne og ører.

Darunavir i kombinasjon med ritonavir førte til en reduksjon i antall avkom som demonstrerte forskrekkelsesrespons ("startle response") på dag 15 etter start av diegiving, og en reduksjon i overlevelse hos avkommet i løpet av dieperioden. Disse effektene kan være sekundære til avkommets eksponering for virkestoffet via melk og/eller maternell toksisitet. Ingen post-avvenningsfunksjoner ble påvirket av darunavir alene eller i kombinasjon med ritonavir. Hos unge rotter som fikk darunavir til de var 23 til 26 dager gamle, ble økt dødelighet med krampeanfallet observert hos noen dyr.

Eksponeringen i plasma, lever og hjerne var betydelig høyere enn hos voksne rotter ved sammenlignbare doser i mg/kg mellom 5 og 11 dagers alder. Etter 23 dagers alder var eksponeringen sammenlignbar med den hos voksne rotter. Umodne legemiddelmetaboliserende enzymer var sannsynligvis delvis årsaken til den økte eksponeringen hos unge dyr. Behandlingsrelatert dødelighet ble ikke observert hos unge rotter ved darunavirdoser på 1000 mg/kg (enkeldose) ved 26 dagers alder, eller ved 500 mg/kg (gjentatt dosering) fra 23 til 50 dagers alder. Eksponeringen og toksisitetsprofilen var sammenlignbar med det som ble observert hos voksne rotter.

På grunn av usikkerhet rundt utviklingen av blod-hjerne barrieren og leverenzymmer hos mennesker, bør ikke REZOLSTA gis til barn under 3 år.

Darunavir ble evaluert for karsinogent potensiale ved administrering via oral sonde til mus og rotter i inntil 104 uker. Daglige doser på 150, 450 og 1000 mg/kg ble administrert til mus, og doser på 50, 150 og 500 mg/kg ble administrert til rotter. Doserelatert økning i insidensen av hepatocellulært adenom og karsinom ble observert hos både hanner og hunner i begge arter. Hos hannrotter ble thyreoidea follikkelcelleadenom påvist. Administrering av darunavir forårsaket ingen statistisk signifikant økning i insidensen av noen andre benigne eller maligne neoplasmer hos verken mus eller rotter. Hepatocellulære- og thyreoideatumorer observert hos gnagere antas å være av begrenset relevans for mennesker. Gjentatt administrering av darunavir til rotter forårsaket induksjon av mikrosomale leverenzymmer og økt eliminering av thyreoideahormoner. Dette predisponerer rotter, men ikke mennesker, for thyreoideaneoplasmer. Systemisk eksponering overfor darunavir gitt sammen med ritonavir (basert på AUC) ved de høyeste testede dosene var mellom 0,4 og 0,7 ganger (mus) og 0,7 og 1 gang (rotter) relativt til hva som ble observert ved anbefalte terapeutiske doser hos mennesker.

Etter 2 års administrering av darunavir med eksponering tilsvarende eller lavere enn human eksponering ble nyreforandringer observert hos mus (nefrose) og rotter (kronisk progressiv nefropati).

I en serie *in vitro*- og *in vivo*-tester, inkludert reversmutasjonstest i bakterier (Ames), kromosomaberrasjon i humane lymfocytter og *in vivo*-mikronukleustest hos mus var darunavir verken mutagen eller genotoksisk.

Kobicistat

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, genotoksitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Det ble ikke observert teratogene effekter i studier av utviklingstoksitet hos rotter og kaniner. Hos rotter forekom bendannelsesforandringer i ryggstøyle og brystben hos avkom ved en dose som ga signifikant maternell toksitet.

Ex vivo kaninstudier og *in vivo* hundestudier indikerer at kobicistat har lavt potensial for QT-forlengelse, og kan forlenge PR-tiden litt og redusere venstre ventrikkels funksjon ved en gjennomsnittlig konsentrasjonen som er minst 10 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte døgn dosen på 150 mg.

En langtidsstudie av karsinogenitet av kobicistat hos rotter viste karsinogent potensial spesifikt for denne arten, som ikke antas å ha noen relevans for mennesker. En langtidsstudie av karsinogenitet hos mus viste ikke karsinogent potensial.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Hypromellose
Kolloidalt silikondioksid
Silifisert mikrokrySTALLinsk cellulose
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Tablettfilmdrasjering

Polyvinylalkohol– delvis hydrolysert
Makrogol 3350

Titandioksid
Talkum
Jernoksid rødt
Jernoksid svart

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år
6 uker etter åpning av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, høytetthetspolyetylen (HDPE)-boks inneholdende 30 tabletter, med barnesikret lukkeanordning av polypropylen (PP) med induksjonsforsegling.
Pakningsstørrelser med én boks.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/967/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. november 2014
Dato for siste fornyelse: 31. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

11/2022

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.