

REZOLSTA

M R F

Janssen

Filmdragerad tablett 800 mg/150 mg

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

Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hivinfektioner, kombinationer.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Darunavir

Kobicistat

ATC-kod:

J05AR14

Läkemedel från Janssen omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 11/2022.

Indikationer

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

Genotypisk bestämning ska vara vägledande för användningen av REZOLSTA (se avsnitt Dosering, Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

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

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

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

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

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin

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

Dosering

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

Dosering

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

ART-naiva patienter

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

ART-erfarna patienter

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

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

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

Råd om glömda doser

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

Om en patient kräks inom 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet ska ytterligare en dos REZOLSTA tas tillsammans med mat så snart

som möjligt. Om en patient kräks mer än 4 timmar efter att ha tagit läkemedlet behöver patienten inte ta någon ny dos REZOLSTA förrän vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Se produktresumén för kobicistat för mer information.

Pediatrisk population

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

Graviditet och postpartum

Behandling med REZOLSTA under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik). Därför ska behandling med REZOLSTA inte

påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med REZOLSTA ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet). Darunavir/ritonavir kan övervägas som ett alternativ.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletten bör sväljas hel för att säkerställa att hela dosen av både darunavir och kobicistat administreras. För patienter som inte kan svälja hela tabletten kan REZOLSTA delas upp i två delar med hjälp av en tablett-delare, och hela dosen ska tas direkt efter att tabletten har delats.

Patienter bör instrueras att ta REZOLSTA inom 30 minuter efter avslutad måltid (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakokinetik).

Varningar och försiktighet

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

Darunavir binder i huvudsak till surt α_1 -glykoprotein. Denna proteinbindning är koncentrationsberoende och indikerar att mättnad av bindning kan uppkomma. Därför kan en minskad proteinbindning (genom bortträngning) av läkemedel som är högradigt bundna till surt α_1 -glykoprotein inte uteslutas (se avsnitt Interaktioner).

ART-erfarna patienter

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

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

Graviditet

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

Äldre

Det finns begränsad information gällande användning av REZOLSTA hos patienter som är 65 år eller äldre och försiktighet ska iakttas vid administrering av REZOLSTA till äldre patienter, med tanke på den högre förekomsten av nedsatt leverfunktion,

annan samtidig sjukdom eller annan behandling (se avsnitt Doserings och Farmakokinetik).

Kraftiga hudreaktioner

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

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

Allergi mot sulfonamid

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

Levertoxicitet

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

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

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

Patienter med samtidiga sjukdomar

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för REZOLSTA, darunavir eller kobicistat har inte fastställts hos patienter med betydande underliggande leverstörning. REZOLSTA är därför kontraindicerad till patienter

med gravt nedsatt leverfunktion. På grund av ökad plasmakoncentration av obundet darunavir ska REZOLSTA användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering, Kontraindikationer och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Patienter med hemofili

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

Vikt och metabola parametrar

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

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

Pediatrisk population

REZOLSTA rekommenderas inte för användning till barn (3 till 11 år). REZOLSTA ska inte användas till barn under 3 år (se avsnitt Dosering och Prekliniska uppgifter).

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

Interaktioner

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

Läkemedel som kan påverkas av darunavir/kobicistat

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

Samtidig administrering av darunavir/kobicistat och läkemedel som i huvudsak metaboliseras via CYP3A eller transporteras av P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 eller OATP1B3 kan leda till ökad systemisk exponering för sådana läkemedel, vilket kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar (se avsnitt Kontraindikationer eller tabellen nedan).

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

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

Läkemedel som påverkar darunavir-/kobicistatexponeringen

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

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

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

Interaktionstabell

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

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

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

INTERAKTIONER OCH DOSREKOMMENDATIONER VID BEHANDLING MED ANDRA LÄKEMEDEL		
Läkemedelsexempel per terapiområde	Interaktion	Rekommendationer vid samtidig administrering
HIV-ANTIRETROVIRALA LÄKEMEDEL		
<i>Integrashämmare</i>		
Dolutegravir	Baserat på teoretiska överväganden förväntas inte	

	dolutegravir påverka farmakokinetiken för REZOLSTA.	REZOLSTA och dolutegravir kan användas utan dosjusteringar.
Raltegravir	Vissa kliniska studier tyder på att raltegravir kan orsaka en måttlig minskning av plasmakoncentrationerna av darunavir.	Effekten av raltegravir på plasmakoncentrationerna av darunavir bedöms inte vara kliniskt relevant. REZOLSTA och raltegravir kan ges utan dosjusteringar.
<i>hiv-nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg en gång dagligen	Ingen interaktion avseende mekanism förväntas baserat på teoretiskt övervägande.	REZOLSTA och didanosin kan användas utan dosjusteringar. När didanosin administreras samtidigt med REZOLSTA ska didanosin administreras på fastande mage 1 timme före eller 2 timmar efter REZOLSTA (som administreras med mat).
Tenofovirdisoproxil*		

*studie genomfördes med tenofovirdisoproxilfumarat	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av tenofovir. (hämning av P-glykoprotein)	REZOLSTA och tenofovirdisoproxil kan användas utan dosjusteringar. Övervakning av njurfunktion kan vara indicerat när REZOLSTA ges i kombination med tenofovirdisoproxil, särskilt hos patienter med underliggande systemisk sjukdom eller njursjukdom, eller hos patienter som tar nefrotoxiska medel.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofoviralafenamid ↔ Tenofovir ↑	Rekommenderad dos av emtricitabin/tenofovir alafenamid är 200/10 mg en gång dagligen vid användning med REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Baserat på de olika elimineringsvägarna för andra NRTI (dvs. emtricitabin, lamivudin, stavudin och zidovudin) som primärt utsöndras via	REZOLSTA kan användas med dessa NRTI utan dosjustering.

	njurarna, och abacavir, som inte medieras av CYP, förväntas inga interaktioner mellan dessa läkemedel och REZOLSTA.	
<i>hiv-icke- nukleosid/nukleotid omvänd transkriptashämmare (NNRTI)</i>		
Efavirenz	Baserat på teoretiska överväganden förväntas efavirenz minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av REZOLSTA och efavirenz rekommenderas inte. Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.
Etravirin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas etravirin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av REZOLSTA och etravirin rekommenderas inte. Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se

		produktresumén för darunavir för ytterligare information.
Nevirapin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas nevirapin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat (CYP3A-induktion). REZOLSTA förväntas öka plasmakoncentrationerna av nevirapin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av REZOLSTA och nevirapin rekommenderas inte. Den här rekommendationen skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.
Rilpivirin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av rilpivirin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering av REZOLSTA och rilpivirin kan ske utan dosjusteringar, eftersom den förväntade ökningen av rilpivirinkoncentrationer inte anses vara kliniskt relevant.
CCR5-ANTAGONIST		
Maraviroc 150 mg två gånger dagligen	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA	Den rekommenderade dosen av maraviroc är

	öka plasmakoncentration erna av maraviroc. (CYP3A-hämning)	150 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering med REZOLSTA. Se produktresumén för maraviroc för mer information.
α1-ADRENORECEPTORANTAGONISTER		
Alfuzosin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentration erna av alfuzosin. (CYP3A-hämning)	Samtidig administreri ng av REZOLSTA med alfuzosin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikati oner).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentration erna av alfentanil.	Samtidig användning med REZOLSTA kan kräva en lägre dos av alfentanil och kräver övervakning på grund av riskerna för långvarig eller fördröjd andningsdepr ession.
ANTACIDA		
Aluminium-/magnesi umhydroxid Kalciumkarbonat	Ingen interaktion avs eende mekanism förväntas baserat på teoretiska överväganden.	REZOLSTA och antacida kan användas samtidigt utan dosjusteringar.

MEDEL MOT ANGINA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systemiskt) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antiarytmika. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Försiktighet krävs och om möjligt övervakning av terapeutisk koncentration för dessa antiarytmika vid samtidig administrering med REZOLSTA. Samtidig administrering av amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin eller ranolazin och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Digoxin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av digoxin. (hämning av P-glykoprotein)	Initialt bör lägsta möjliga dos av digoxin ges till patienter som står på REZOLSTA. Digoxindosen ska titreras försiktigt för att erhålla den önskade kliniska effekten samtidigt som patientens totala kliniska tillstånd bedöms.

ANTIBIOTIKA		
Klaritromycin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas klaritromycin öka plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-hämning) Koncentrationer av klaritromycin kan öka vid samtidig administrering med REZOLSTA. (CYP3A-hämning)	Försiktighet ska iakttas när klaritromycin kombineras med REZOLSTA. För patienter med nedsatt njurfunktion ska produktresumén för klaritromycin konsulteras för rekommenderad dos.
ANTIKOAGULANTIA/TROMBOCYTAGGREGATIONSHÄMMANDE MEDEL		
Apixaban Rivaroxaban	Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av REZOLSTA med dessa antikoagulantia öka koncentrationerna av antikoagulantiat. (Hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein)	Samtidig administrering av REZOLSTA med ett direktverkande oralt antikoagulantium (DOAK) som metaboliseras av CYP3A4 och transporteras av P-gp rekommenderas inte eftersom det kan leda till en ökad blödningsrisk.
Dabigatranetexilat Edoxaban	dabigatranetexilat (150 mg): <u>darunavir/k</u>	Klinisk övervakning och dosreduktion krävs

Tikagrelor Klopidogrel	<u>obicistat 800/150 mg enkeldos:</u> dabigatran AUC ↑ 164 % dabigatran C_{max} ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen:</u> dabigatran AUC ↑ 88 % dabigatran C_{max} ↑ 99 % Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av REZOLSTA och tikagrelor öka koncentrationerna av tikagrelor. (CYP3A- och/eller P-glykoproteinhämning) Baserat på teoretiska överväganden förväntas samtidig administrering av REZOLSTA och	s när ett DOAK som transporteras av P-gp men inte metaboliseras av CYP3A4, inklusive dabigatranetexilat och edoxaban, administreras samtidigt med REZOLSTA. Samtidig administrering av REZOLSTA med tikagrelor är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). Samtidig administrering av REZOLSTA och klopidogrel rekommenderas inte. Användning av andra trombocytaggregations-hämmande medel som inte påverkas av CYP-hämning eller -induktion (t.ex. prasugrel)
--------------------------------------	---	---

	klopidogrel minska plasmakoncentrationen av de aktiva metabolerna i klopidogrel, vilket kan minska den trombocyttaggregationshämmande aktiviteten av klopidogrel.	rekommenderas (se avsnitt Kontraindikationer).
Warfarin	Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA förändra plasmakoncentrationerna av warfarin.	INR (international normalised ratio) bör kontrolleras när warfarin administreras samtidigt med REZOLSTA.
ANTIEPILEPTIKA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antiepileptika minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av REZOLSTA och dessa antiepileptika är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Klonazepam	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA med klonazepam.

	koncentrationerna av klonazepam. (CYP3A-hämning)	
ANTIDEPRESSIVA		
Naturläkemedel Johannesört	Baserat på teoretiska överväganden förväntas johannesört minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Samtidig administrering av johannesört och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Paroxetin Sertralin Amitryptilin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (CYP2D6- och/eller CYP3A-hämning). Tidigare data med darunavir förstärkt med ritonavir visade dock en minskning av plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva (okänd mekanism); den senare kan vara specifik för ritonavir.	Om dessa antidepressiva ska användas med REZOLSTA rekommenderas klinisk övervakning, och en dosjustering av det antidepressiva preparatet kan krävas.

	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antidepressiva. (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av metformin. (MATE1-hämning)	Noggrann patientövervakning och dosjustering av metformin rekommenderas hos patienter som tar REZOLSTA.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Ej studerat.	Samtidig administrering av domperidon med REZOLSTA är kontraindicerad.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antimykotika och	Försiktighet är motiverad och klinisk övervakning rekommenderas. Om samtidig administrering är nödvändig

	plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat kan öka av antimykotika. (CYP3A-hämning och/eller P-gp-hämning) Koncentrationer av vorikonazol kan öka eller minska vid samtidig administrering av REZOLSTA.	ska den dagliga dosen av itrakonazol inte överstiga 200 mg. Vorikonazol ska inte kombineras med REZOLSTA om inte en bedömning av nytta/risk-förhållandet motiverar användning av vorikonazol.
MEDEL MOT GIKT		
Kolkicin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av kolkicin. (hämning av CYP3A och/eller P-glykoprotein).	En minskning av kolkicindosen eller ett avbrott av behandlingen med kolkicin rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion om behandling med REZOLSTA krävs. Kombinationen av kolkicin och REZOLSTA är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur-

		eller leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).
ANTIMALARIA MEDEL		
Artemeter/lumefantrin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av lumefantrin. (CYP3A-hämning).	REZOLSTA och artemeter/lumefantrin kan användas utan dosjusteringar, men på grund av ökningen av lumefantrinexponeringen ska kombinationen användas med försiktighet.
ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL		
Rifampicin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas rifampicin minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Kombinationen rifampicin och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
Rifabutin Rifapentin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas dessa antimykobakteriella medel minska	Samtidig administrering av REZOLSTA med rifabutin och rifapentin rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig är den

	plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	rekommenderade dosen rifabutin 150 mg tre gånger i veckan på bestämda dagar (t.ex. måndag-onsdag-fredag). Ökad övervakning av rifabutinassocierade biverkningar som neutropeni och uveit är befogad på grund av en förväntad ökning av exponering för rifabutin. Ytterligare dosreduktion av rifabutin har inte studerats. Man ska vara uppmärksam på att dosen 150 mg två gånger i veckan kanske inte ger en optimal rifabutinexponering vilket kan leda till en risk för rifamycinresistens och behandlingssvikt. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig behandling av
--	---	--

		tuberkulos hos hiv-infekterade patienter. Denna rekommendation skiljer sig från darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för darunavir för ytterligare information.
ANTINEOPLASTISKA MEDEL		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa antineoplastiska medel. (CYP3A-hämning)	Koncentrationerna av dessa läkemedel kan vara ökad vid samtidig administrering med REZOLSTA, vilket leder till en risk för ökade biverkningar som vanligtvis förknippas med dessa läkemedel. Försiktighet ska iakttas när ett av dessa antineoplastiska medel kombineras med REZOLSTA.

		Samtidig användning av everolimus eller irinotekan och REZOLSTA rekommenderas inte.
ANTIPSYKOTIKA		
Perfenazin Risperidon Tioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol Kvetiapin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa neuroleptika. (CYP3A-, CYP2D6- och/eller P-gp-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA och perfenazin, risperidon eller tioridazin. Överväg att minska dosen antipsykotika vid samtidig administrering med REZOLSTA. Kombinationen lurasidon, pimozid, kvetiapin eller sertindol och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
BETABLOCKARE		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentration	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA och betablockare och en

	erna av dessa betablockare. (CYP3A-hämning)	lägre dos av betablockaren bör övervägas.
KALCIUMANTAGONISTER		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentration erna av dessa kalciumentagonister. (CYP3A- och/eller CYP2D6-hämning)	Klinisk kontroll av terapeutiska effekter och biverkningar rekommenderas när dessa läkemedel administreras samtidigt med REZOLSTA.
KORTIKOSTEROIDER		
Kortikosteroider som främst metaboliseras av CYP3A (inklusive betametason, budesonid, flutikason, mometason, prednison, triamkinolon).	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentration erna av dessa kortiko steroider (CYP3A-hämning).	Samtidig användning av REZOLSTA och kor tikosteroider (alla administreringsvägar) som metaboliseras av CYP3A kan öka risken för uppkomst av systemiska kortikosteroideffekter, inklusive Cushings syndrom och binjurehämning. Samtidig administreri ng med CYP3A-metaboliserad e kortikosteroider

		rekommenderas inte om inte den potentiella fördelen för patienten uppväger risken. Om så är fallet ska patienten övervakas med avseende på systemiska kortikosteroideffekter. Alternativa kortikosteroider som är mindre beroende av CYP3A-metabolism, t.ex. beklometason ska övervägas, i synnerhet vid längre tids användning.
Dexametason (systemisk)	Baserat på teoretiska överväganden förväntas (systemisk) dexametason minska plasmakoncentrationerna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion)	Systemisk dexametason ska användas med försiktighet när det kombineras med REZOLSTA.
ENDOTELINRECEPTORANTAGONISTER		
Bosentan	Baserat på teoretiska överväganden förväntas bosentan m	

	inska plasmakoncentration erna av darunavir och/eller kobicistat. (CYP3A-induktion) REZOLSTA förväntas öka plasmakoncentration erna av bosentan. (CYP3A-hämning)	Samtidig administreri ng av REZOLSTA och bosentan rekommend eras inte.
DIREKTVERKANDE ANTIVIRALA MEDEL MOT HEPATIT-C VIRUS (HCV))		
<i>NS3-4A-hämmare</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Baserat på teoretiska övervägan den kan REZOLSTA öka exponeringen för grazoprevir. (OATP1B- och CYP3A-hämning)	Samtidig användning av REZOLSTA och elbasvir/grazoprevir är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikati oner).
Glekaprevir/pibrentas vir	Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir. (P-gp-, BCRP- och/eller OATP1B1/3-hämning)	Samtidig administreri ng av REZOLSTA och glekaprevir/ pibrentasvir rekommenderas inte.
HMG-COA-REDUKTASHÄMMARE		
Atorvastatin Fluvastatin	Atorvastatin (10 mg en gång dagligen):	Samtidig användning av en

Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Simvastatin Lovastatin	atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg en gång dagligen): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin och simvastatin. (CYP3A-hämning och/eller transport)	HMG-CoA-reduktashämmare och REZOLSTA kan öka plasmakoncentrationerna av det lipidsänkande preparatet, vilket kan leda till biverkningar som myopati. När administrering av HMG-CoA-reduktashämmare och REZOLSTA krävs, bör startdosen av varandra vara den lägsta möjliga och titreras upp till önskad klinisk effekt samtidigt som säkerheten övervakas. Samtidig användning av REZOLSTA och lovastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
ÖVRIGA LIPIDMODIFIERANDE MEDEL		
Lomitapid	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA	

	öka exponeringen för lomitapid när det administreras samtidigt. (CYP3A-hämning)	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer)
H₂-RECEPTORANTAGONISTER		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen interaktion avseende mekanism.	REZOLSTA kan administreras samtidigt med H ₂ -receptorantagonister utan dosjusteringar.
IMMUNSUPPRESSIVA MEDEL		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa immunsuppressiva medel. (CYP3A-hämning)	Terapeutisk läkemedelsövervakning av det immunsuppressiva medlet måste ske vid samtidig administrering. Samtidig användning av everolimus och REZOLSTA rekommenderas inte.
BETA-STIMULERARE FÖR INHALATION		
Salmeterol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av salmeterol.	Samtidig användning av salmeterol och REZOLSTA rekommenderas inte. Kombinationen kan leda till en ökad risk

	(CYP3A-hämning)	för kardiovaskulära biverkningar med salmeterol, t.ex. QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.
NARKOTISKA ANALGETIKA/BEHANDLING AV OPIOIDBEROENDE		
Buprenorfin/naloxon	Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av buprenorfin och/eller norbuprenorfin.	Dosjustering av buprenorfin kanske inte är nödvändig vid samtidig administrering med REZOLSTA, men en noggrann klinisk övervakning för tecken på opiattoxicitet rekommenderas.
Metadon	Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av metadon. En liten minskning av plasmakoncentrationerna av metadon observerades med darunavir förstärkt med ritonavir. Se produktresumén för	Ingen justering av metadondosen förväntas när samtidig administrering med REZOLSTA påbörjas. Klinisk övervakning rekommenderas eftersom underhållsbehandling kan behöva justeras hos vissa patienter.

	darunavir för ytterligare information.	
Fentanyl Oxikodon Tramadol	Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa analgetika. (hämning av CYP2D6 och/eller CYP3A)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA med dessa analgetika.
ÖSTROGENBASERADE PREVENTIVMEDEL		
Drospirenon (3 mg en gång dagligen) Etinylestradiol (0,02 mg en gång dagligen) Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58 % drospirenon C _{max} ↑ 15 % drospirenon C _{min} ND etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C _{max} ↓ 14 % etinylestradiol C _{min} ND Baserat på teoretiska överväganden kan REZOLSTA förändra plasmakoncentrationerna av noretindron.	Alternativa eller ytterligare preventivmetoder rekommenderas när östrogenbaserade preventivmedel administreras samtidigt med REZOLSTA. Patienter som använder östrogener som hormonersättningsterapi ska övervakas kliniskt för tecken på östrogenbrist. När REZOLSTA administreras samtidigt med ett läkemedel som

	(CYP3A-hämning, UGT/SULT-induktion)	innehåller drospirenon rekommenderas klinisk övervakning på grund av den potentiella risken för hyperkalemi.
OPIOIDANTAGONIST		
Naloxegol	Ej studerat.	Samtidig administrering av REZOLSTA och naloxegol är kontraindicerad.
FOSFODIESTERAS TYP 5 (PDE5)-HÄMMARE		
För behandling av erektil dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)	Samtidig användning av PDE-5-hämmare för behandling av erektil dysfunktion med REZOLSTA ska göras med försiktighet. Om samtidig användning av REZOLSTA och sildenafil, vardenafil eller tadalafil är indicerad, rekommenderas en engångsdos av sildenafil som inte överstiger 25 mg under 48 timmar, en engångsdos av vardenafil som inte

		överstiger 2,5 mg under 72 timmar eller en engångsdos av tadalafil som inte överstiger 10 mg under 72 timmar. Kombinationen avanafil och REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).
För behandling av pulmonell arteriell hypertoni Sildenafil Tadalafil	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa PDE-5-hämmare. (CYP3A-hämning)	En säker och effektiv dos av sildenafil för behandling av pulmonell arteriell hypertoni och samtidig administrering av REZOLSTA har inte fastställts. Det finns en ökad risk för sildenafilassocierade biverkningar (t.ex. synstörningar, hypotension, långvarig erektion, synkope). Samtidig administrering av REZOLSTA och sildenafil vid behandling av pulmonell arteriell hypertoni

		är således kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). Samtidig administrering av tadalafil för behandling av arteriell och pulmonell hypertoni och REZOLSTA rekommenderas inte.
PROTONPUMPSHÄMMARE		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Baserat på teoretiska överväganden förväntas ingen interaktion baserat på mekanism.	REZOLSTA kan administreras samtidigt med protonpumpshämmare utan dosjusteringar.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralt) Zolpidem Midazolam (oralt) Triazolam	Baserat på teoretiska överväganden förväntas REZOLSTA öka plasmakoncentrationerna av dessa sedativa/hypnotika. (CYP3A-hämning)	Klinisk övervakning rekommenderas vid samtidig administrering av REZOLSTA och dessa sedativa/hypnotika och en lägre dos av sedativa/hypnotika bör övervägas. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av

		REZOLSTA och parenteralt midazolam. Om REZOLSTA administreras samtidigt med parenteralt midazolam ska det ske på en intensivvårdsavdelning eller liknande miljö som garanterar noggrann klinisk övervakning och lämplig medicinsk behandling i händelse av andningsdepression och/eller långvarig sedering. Dosjustering av midazolam bör övervägas, speciellt om mer än en engångsdos av midazolam administreras. Samtidig administrering av oralt midazolam eller triazolam och
--	--	--

		REZOLSTA är kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer)
BEHANDLING AV PREMATUR EJAKULATION		
Dapoxetin	Ej studerat.	Samtidig administrering av REZOLSTA med dapoxetin är kontraindicerad.
UROLOGISKA LÄKEMEDEL		
Fesoterodin Solifenacin	Ej studerat.	Ska användas med försiktighet. Ska övervakas för biverkningar förknippade med fesoterodin eller solifenacin. Dosminskning av fesoterodin eller solifenacin kan vara nödvändig.

Graviditet

Adekvata data och välkontrollerade studier från behandling med darunavir, eller kobicistat, hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier indikerar inga direkta skadliga effekter avseende dräktighet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Behandling med darunavir/kobicistat 800/150 mg under graviditet leder till låg exponering för darunavir (se avsnitt Farmakokinetik),

vilket kan vara förenat med en ökad risk för behandlingssvikt och en ökad risk för hiv-överföring till barnet. Därför ska behandling med REZOLSTA inte påbörjas under graviditet och kvinnor som blir gravida under behandling med REZOLSTA ska byta till en alternativ behandling (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Amning

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

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

Fertilitet

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

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

I 96-veckorsanalysen liknade säkerhetsprofilen för darunavir/ritonavir 800/100 mg en gång dagligen hos behandlingsnaiva patienter den som sågs hos darunavir/ritonavir

600/100 mg två gånger dagligen hos behandlingserfarna individer utom för illamående vilket observerades mer frekvent hos behandlingsnaiva individer. Detta var ett illamående av lätt intensitet.

Tabell med lista över biverkningar

Biverkningarna listas enligt klassificering av organsystem och frekvenskategori. Inom varje frekvenskategori presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($> 1/10$), vanliga ($> 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar med darunavir/kobicistat hos vuxna patienter

MedDRA klassificering av organsystem Frekvenskategori	Biverkning
<i>Immunsystemsjukdomar</i>	
vanliga	(läkemedels)överkänslighet
mindre vanliga	immunreaktiveringssyndrom
<i>Metabolism och nutrition</i>	
vanliga	anorexi, hyperkolesterolemi, hypertriglyceridemi
mindre vanliga	diabetes mellitus, dyslipidemi, hyperglykemi, hyperlipidemi
<i>Psykiatriska sjukdomar</i>	
vanliga	onormala drömmar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	

mycket vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
mycket vanliga	diarré, illamående
vanliga	kräkningar, buksmärta, uppspänd buk, dyspepsi, flatulens
mindre vanliga	akut pankreatit, ökning av pankreasenzymer
<i>Lever och gallvägar</i>	
vanliga	förhöjda leverenzymer
mindre vanliga	hepatit*, cytolytisk hepatit*
<i>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</i>	
mycket vanliga	utslag (inklusive makulära utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, erytematösa utslag, kliande utslag, generaliserade utslag och allergisk dermatit)
vanliga	klåda
mindre vanliga	Stevens-Johnsons syndrom [#] , angioödem, urtikaria
sällsynta	läkemedelsreaktion med eosinofila och systemiska symtom*
ingen känd frekvens	toxisk epidermal nekrolys*, akut generaliserad exantematös pustulos*
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	
vanliga	myalgi

mindre vanliga	osteonekros*
<i>Njur- och urinvägssjukdomar</i>	
sällsynta	kristallnefropati*§
<i>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</i>	
mindre vanliga	gynekomasti*
<i>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</i>	
vanliga	trötthet, asteni
<i>Utredningar</i>	
vanliga	förhöjt blodkreatinin
* Dessa biverkningar har inte rapporterats i kliniska studier med darunavir/kobicistat men har noterats vid behandling med darunavir/ritonavir, och kan även förväntas med darunavir/kobicistat. # När det också tas hänsyn till kliniska studiedata för DRV/COBI/emtricitabin/tenofoviralfenamid förekom Stevens-Johns ons syndrom endast i sällsynta fall (hos 1 av 2 551 patienter), vilket överensstämmer med det kliniska studieprogrammet för DRV/rtv (se Kraftiga hudreaktioner i avsnitt Varningar och försiktighet). § Biverkning identifierad efter marknadsintroduktion. Enligt riktlinjen för produktresuméer ("Guideline on Summary of Product Characteristics, revision 2, September 2009") bestämdes frekvensen av denna biverkning efter marknadsintroduktion enligt "Regeln om tre".	

Beskrivning av valda biverkningar

Utslag

I kliniska studier med darunavir/ritonavir och darunavir/kobicistat, var utslag oftast av lindrig till måttlig grad, uppträdde ofta inom de

första fyra veckornas behandling och försvann under fortsatt behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet). Sammanslagna data från en enarmad studie som undersökte darunavir 800 mg en gång dagligen i kombination med kobicistat 150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel och en arm i en studie i vilken REZOLSTA 800/150 mg en gång dagligen och andra antiretrovirala läkemedel administrerades visade att 1,9 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av utslag.

Metabola parametrar

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

Muskuloskeletal avvikelser

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist vid tiden för insättande av antiretroviral kombinationsbehandling (CART) kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppkomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats,

dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Blödning hos hemofilpatienter

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

Minskning av beräknad kreatininclearance

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

Effekten av kobicistat på serumkreatinin undersöktes i en fas I studie på patienter med normal njurfunktion ($\text{eGFR} \geq 80 \text{ ml/min}$, $n = 12$) och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{eGFR}: 50\text{-}79 \text{ ml/min}$, $N = 18$). Förändring av beräknad glomerulär filtrationshastighet beräknad med Cockcroft Gault metoden (eGFR_{CG}) från baseline observerades inom 7 dagar efter påbörjad behandling med kobicistat 150 mg bland patienter med normal njurfunktion ($9,9 \pm 13,1 \text{ ml/min}$) och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion ($11,9 \pm 7,0 \text{ ml/min}$). Minskningen av eGFR_{CG} var reversibel efter att kobicistat sattes ut och påverkade inte den faktiska glomerulära filtrationshastigheten, som fastställts med clearance av testläkemedlet johexol.

I fas III-studien med en behandlingsarm (GS-US-216-130) noterades en minskning av eGFR_{CG} vecka 2, som var stabil till och med vecka

48. Den genomsnittliga förändringen av $eGFR_{CG}$ från baseline var -9,6 ml/min i vecka 2 och -9,6 ml/min i vecka 48. I

REZOLSTA-armen i fas III-studien TMC114FD2HTX3001 var den genomsnittliga förändringen av $eGFR_{CG}$ från baseline -11,1 ml/min i vecka 48 och den genomsnittliga förändringen av $eGFR_{cystatin\ C}$ från baseline +2,9 ml/min/1,73 m² i vecka 48.

Se produktresumén för kobicistat för mer information.

Pediatrisk population

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

Andra speciella populationer

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

Det finns begränsad information om användningen av REZOLSTA hos patienter som är co-infekterade med hepatit B- och/eller C-virus. Bland 1 968 behandlingserfarna patienter som fått darunavir samtidigt med ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen hade 236 patienter en samtidig infektion med hepatit B eller C. Förhöjda

transaminaser vid baseline och transaminasstegring under behandling var vanligare bland co infekterade patienter jämfört de utan kronisk viral hepatit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Human erfarenhet av akut överdosering med REZOLSTA eller darunavir i kombination med kobicistat är begränsad.

Engångsdoser om upp till 3 200 mg darunavir som oral lösning ensamt och upp till 1 600 mg av tablettformuleringen av darunavir i kombination med ritonavir har administrerats till friska frivilliga utan ogynnsamma symtomatiska effekter.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

Darunavir uppvisar aktivitet mot laboriestedammar och kliniska isolat av hiv-1 och laboriestedammar av hiv-2 i akut infekterade T-cellslinjer, humana mononukleära celler från perifert blod och humana monocyter/makrofager med medianvärden för EC₅₀ mellan 1,2 och 8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml). Darunavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av hiv-1-grupp M (A, B, C, D, E, F, G) och grupp O primära isolat med EC₅₀-värden mellan < 0,1 och 4,3 nM.

Dessa EC50 värden ligger väl under koncentrationsintervallet för 50 % cellulär toxicitet på 87 µM till > 100 µM.

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

Resistens

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

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

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

	GS-US-216-0130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Behandling gsnaiva darunavir/ kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n = 295	Behandling gserfarna darunavir/ kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n = 18	Behandling gsnaiva darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen n = 343	Behandling gserfarna darunavir/ ritonavir 800/100 mg en gång dagligen n = 294	Behandling gserfarna darunavir/ ritonavir 600/100 mg två gånger dagligen n = 296
Antal patienter med virologisk svikt och genotypdata som utvecklar mutationer vid endpoint, n/N					
Primära (major) PI mutationer	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Antal patienter med virologisk svikt och fenotypdata som visar nedsatt känslighet mot proteashämmare vid endpoint jämfört med baseline ^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
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Virologisk svikt utvald för resistenstest definierat som: aldrig supprimerad: hiv-1 RNA $< 1 \log_{10}$ reduktion från baseline och ≥ 50 kopior/ml vecka 8; bekräftad vid det efterföljande besöket. återfall: hiv-1 RNA < 50 kopior/ml följt av bekräftad hiv-1 RNA till ≥ 400 kopior/ml eller bekräftad $> 1 \log_{10}$ hiv-1 RNA ökning från lägsta värde; avbrytanden med hiv-1 RNA ≥ 400 kopior/ml vid sista besöket

^b Virologisk svikt baserad på TLOVR non-VF-censurerad algoritm (hiv-1 RNA > 50 kopior/ml)

^c IAS-USA listor

^d I GS-US-216-130 var baselinefenotypen inte tillgänglig

Korsresistens

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

Kliniska resultat

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

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

Beskrivning av kliniska studier med REZOLSTA på vuxna

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

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

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

	GS-US-216-130		
Resultat vecka	Behandlingsnaiv	Behandlingserfa	Alla patienter
48	a	rna	

	darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n + OBR n = 295	darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n + OBR n = 18	darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen n + OBR n = 313
hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
genomsnittlig hiv-1 RNA log förändring från baseline (log ₁₀ kopior/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Medianförändring av CD4+ cellantal från baseline ^b	+174	+102	+170

^a Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

^b Last Observation Carried Forward analys

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

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

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

	TMC114FD2HTX3001 (darunavir/kobicistat-armen)
Resultat i vecka 48	Behandlingsnaiv darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen + emtricitabin/tenofovirdisoproxilfu marat N = 363
hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^a	321 (88,4 %)
Virologisk svikt ^a	12 (3,3 %)
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret ^a	30 (8,3 %)
CD4+ cellantal genomsnittlig förändring från baseline ^b	+173,8
^a Beräknat enligt Snapshot-algoritmen. ^b Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0	

Beskrivning av kliniska studier med darunavir/ritonavir på vuxna

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

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

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

ARTEMIS						
Resultat	Vecka 48 ^a			Vecka 96 ^b		
	Darunavi r/ ritonavir 800/100 mg en gång dag ligen n=343	Lopinavir / ritonavir 800/200 mg dagli gen n=346	Behandli ngsdiffer ens (95 % CI på differens en) c	Darunavi r/ ritonavir 800/100 mg en gång dag ligen n=343	Lopinavir / ritonavir 800/200 mg dagligen n=346	Behandli ngsdiffer ens (95 % CI på differens en) d
hiv-1 RN	83,7 %	78,3 %	5,3 %	79,0 %	70,8 %	8,2 %
A < 50	(287)	(271)	(-0,5;	(271)	(245)	(1,7;
kopior/ml			11,2) ^d			14,7) ^d
Alla patienter	85,8 %	84,5 %	1,3 %	80,5 %	75,2 %	5,3 %

Med bas eline hiv- RNA < 100 000	(194/226)	(191/226)	(-5,2; 7,9) ^d	(182/226)	(170/226)	(-2,3; 13,0) ^d
Med bas eline hiv- RNA ≥ 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 bas eline CD 4+cell-a ntal < 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 bas eline CD 4+ cell- antal ≥ 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
Medianfö rändring av CD4+ cellantal från base line (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Data baserat på analys vid vecka 48

^b Data baserat på analys vid vecka 96

^c Beräknat enligt TLOVR-algoritmen

^d Baserat på normalapproximation av skillnaden i % svar

^e Non-completer räknas som failure: patienter som avbröt behandling i förtid tillskrivs en förändring lika med 0

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

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

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

ODIN			
<i>Resultat</i>	Darunavi/ritona vir 800/100 mg en gång dagligen + OBR n = 294	Darunavir/ritona vir 600/100 mg två gånger dagligen+ OBR n = 296	Behandlingsskill nad (95 % CI för differensen)

hiv-1 RNA < 50 kopior/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) b
Med baseline hiv-1 RNA (kopior/ml)			
< 100 000	77,6 %	73,2 %	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	(198/255)	(194/265)	
	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
Med baseline CD4+ cellantal (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1 %	72,5 %	2,6 % (5,1; 10,3)
< 100	(184/245)	(187/258)	
	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
Med hiv-1-subtyp			
p			
Typ B	70,4 %	64,3 %	6,1 % (3,4; 15,6)
Typ AE	(126/179)	(128/199)	
Typ C	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Annan ^c	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	
	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
			-28,2 % (-51,0; 5,3)
Medel förändring av CD4+ cellantal från baseline	+108	+112	-5d (-25; 16)

(x 10⁶/l)^e

^a Beräkning enligt algoritmen TLOVR

^b Baserat på normal approximering av skillnader i % svar

^c Subtyper A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF och CRF06_CPX

^d Skillnad i medeltal

^e Last Observation Carried Forward analys

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

REZOLSTA bör inte användas till patienter med en eller flera mutationer associerade med darunavirresistens (DRV-RAMs) eller hiv-1 RNA ≥ 100 000 kopior/ml eller CD4 + cellantal < 100 celler x 10⁶/l (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Begränsade data finns tillgängliga för patienter med andra hiv-1 subtyper än B.

Pediatrisk population

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

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

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

^a Ej beräknat (observerade data).

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

Farmakokinetik

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

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

Absorption

Darunavir

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

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

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

Distribution

Darunavir

Darunavir är till cirka 95 % bundet till plasmaprotein. Darunavir binder primärt till surt α 1-glykoprotein i plasma.

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

Kobicistat

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

Metabolism

Darunavir

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

Kobicistat

Kobicistat metaboliseras via CYP3A- (huvudsaklig) och/eller CYP2D6 (mindre väsentlig) medierad oxidering och genomgår inte glukuronidering. Efter oral administrering av ¹⁴C-kobicistat var 99 % av den cirkulerande radioaktiviteten i plasma för kobicistat

oförändrad. Låga nivåer av metaboliter observerades i urin och faeces och bidrar inte till den CYP3A hämmande aktiviteten hos kobicistat.

Eliminering

Darunavir

Efter en oral dos om 400/100 mg ^{14}C -darunavir med ritonavir kunde cirka 79,5 % respektive 13,9 % av den administrerade dosen ^{14}C -darunavir återfinnas i faeces respektive urin. Oförändrat darunavir stod för cirka 41,2 % och 7,7 % av den administrerade dosen i faeces respektive urin. Den terminala elimineringshalveringstiden för darunavir var cirka 15 timmar i kombination med ritonavir.

Intravenös clearance av darunavir ensamt (150 mg) och i närvaro av lågdos ritonavir var 32,8 l/timme respektive 5,9 l/timme.

Kobicistat

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

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Tillgängliga farmakokinetiska data för de olika komponenterna i REZOLSTA tyder på att det inte fanns några kliniskt relevanta skillnader i exponering mellan vuxna och ungdomar. Dessutom har farmakokinetiken i den pediatrika patientgruppen för darunavir 800 mg administrerat tillsammans med kobicistat 150 mg

studerats hos 7 ungdomar i åldern 12 till < 18 år med en vikt på minst 40 kg och som fick darunavir 800 mg tillsammans med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0128. Det geometriska medelvärdet för exponering hos ungdomar (AUC_{τ}) var liknande för darunavir och ökade med 19 % för kobicistat jämfört med exponeringarna som uppnåddes i vuxna som fick darunavir 800 mg tillsammans med kobicistat 150 mg i studie GS-US-216-0130. Skillnaden som observerades för kobicistat ansågs inte vara kliniskt relevant.

	Vuxna i studie GS-US-216-0130 , vecka 24 (referens)^a Medelvärde (%CV) GLSM	Ungdomar i studie GS-US-216-0128 , dag 10 (test)^b Medelvärde (%CV) GLSM	GLSM-ratio (90 % CI) (test/referens)
N	60 ^c	7	
DRV PK-parameter			
AUC_{τ} (h.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)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{τ} (ng/ml) ^d	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK-parameter			

AUC_{τ} (h.ng/ml)) ^d	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_{τ} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Vecka 24 intensiva PK-data från patienter som fick DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b Dag 10 intensiva PK-data från patienter som fick DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c N = 59 för AUC_{τ} och C_{τ} .

^d Koncentration före dosering (0 timmar) användes som surrogat för koncentration vid 24 timmar i syfte att uppskatta AUC_{τ} och C_{τ} i studie GS-US-216-0128.

^e N = 57 och N = 5 för GLSM av C_{τ} i studie GS-US-216-0130 respektive studie GS-US-216_0128.

Äldre

Darunavir

Begränsad information är tillgänglig för den här populationen. En populationsfarmakokinetisk analys av data från hiv infekterade patienter visade att farmakokinetiken för darunavir inte avsevärt skiljer sig inom det åldersintervall (18 till 75 år) från det som utvärderats hos hiv infekterade patienter (n = 12, ålder ≥ 65 år) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Endast begränsade data var dock tillgängliga för patienter över 65 år.

Kobicistat

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

Kön

Darunavir

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

Kobicistat

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

Nedsatt njurfunktion

REZOLSTA har inte undersökts hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Darunavir

Resultaten från en massbalansstudie med ^{14}C -darunavir och ritonavir visade att cirka 7,7 % av den administrerade dosen darunavir utsöndras oförändrad i urinen.

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

Kobicistat

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

Nedsatt leverfunktion

REZOLSTA har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Darunavir

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

Kobicistat

Kobicistat metaboliseras och elimineras primärt av levern. En studie av farmakokinetiken för kobicistat utfördes på icke hiv 1 infekterade patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B). Inga kliniskt relevanta skillnader i kobicistats farmakokinetik observerades mellan patienter med måttligt

nedsatt funktion och friska individer. Ingen dosjustering är nödvändig för kobicistat hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) på farmakokinetiken för kobicistat har inte studerats.

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

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

Graviditet och postpartum

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

Farmakokinetiska resultat för total darunavir efter administrering av darunavir/kobicistat 800/150 mg en gång dagligen som en del av en antiretroviral regim under graviditetens andra trimester, tredje trimester och postpartum

Farmakokinetik för total darunavir (medelvärde ± SD)	Graviditetens andra trimester (n = 7)	Graviditetens tredje trimester (n = 6)	Postpartum (6-1 2 veckor) (n = 6)
$C_{\max}$, ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{\min}$, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

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

Prekliniska uppgifter

Darunavir

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

Toxikologiska studier med upprepade doser på mus, råtta och hund visade endast begränsade effekter av behandling med darunavir. Hos gnagare identifierades målorganen som hematopoetiska systemet, blodkoaguleringsystemet, lever och tyreoida. En

varierande men begränsad minskning av röda blodkroppspparametrar observerades, samt ökad aktiverad partiell tromboplastintid.

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

I en studie på råtta var antalet corpora lutea och implantationer lägre vid förekomst av maternell toxicitet. I övrigt sågs inga effekter på parning eller fertilitet vid behandling med darunavir upp till 1 000 mg/kg/dag och exponeringsnivåer under (AUC- 0,5-faldig) den kliniskt rekommenderade dosen hos människa. Upp till samma dosnivåer sågs ingen teratogenicitet med darunavir varken i råtta eller kanin vid behandling ensamt eller i mus vid behandling i kombination med ritonavir. Exponeringsnivåerna var lägre än de vid den rekommenderade kliniska dosen hos människa. I studier av pre- och postnatal utveckling på råttor orsakade darunavir med och utan ritonavir en övergående reduktion av kroppsviktsökning på avkomman före avvänjning och en mindre fördröjning av öppning av ögon och öron observerades. Darunavir i kombination med ritonavir ledde till att färre råttvalpar uppvisade reaktion på oväntade yttre stimuli den 15 lakteringsdagen och till en minskad överlevnad under laktation. Dessa effekter kan vara sekundära till råttvalpars exponering för den aktiva substansen via mjölk

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

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

Darunavir utvärderades med avseende på karcinogen potential genom administrering via oral sondmatning till möss och råttor i upp till 104 veckor. Dygnsdoser på 150, 450 respektive 1 000 mg/kg gavs till möss, och doser på 50, 150 respektive 500 mg/kg gavs till råttor. Dosrelaterade ökningar av förekomsten av hepatocellulära adenom och karcinom observerades hos han- och hondjur av båda arterna. Follikelcellsadenom i tyreoidea observerades hos hanråttor. Administrering av darunavir gav inte upphov till någon statistiskt signifikant ökning av förekomsten av någon annan benign eller malign tumörtyp hos möss eller råttor. De levercells- och tyreoideatumörer som observerats hos gnagare anses vara av begränsad relevans för människa. Upprepad

administrering av darunavir till råttor orsakade hepatisk mikrosomal enzyminduktion och ökad eliminering av tyreoidhormon, vilket gör råttor men inte människor predisponerade för tyreoidtumörer. Vid de högsta testade doserna låg de systemiska exponeringarna (baserat på AUC) för darunavir vid samtidig administrering av ritonavir hos mus på mellan 0,4 och 0,7 gånger dem som observerats hos människa i rekommenderade terapeutiska doser. Motsvarande siffror för råttor var mellan 0,7 och 1 gånger.

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

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

Kobicistat

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

Ex vivo-studier på kanin och *in vivo*-studier på hund tyder på att kobicistat har en låg potential för QT förlängning och kan förlänga

PR intervallet något och minska den vänsterventrikulära funktionen vid genomsnittliga koncentrationer som är minst 10 gånger högre än den humana exponeringen vid den rekommenderade dosen 150 mg dagligen.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellos
Kolloidal kiseldioxid
Silicifierad mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Magnesiumstearat

Tablett, filmdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Makrogol 3350
Titandioxid
Talk
Röd järnoxid

Svart järnoxid

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Darunavir

Miljörisk: Användning av darunavir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Darunavir bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Darunavir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0311979277 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = total actual API sales in Sweden for the most recent year
227.7221 kg (total sold amount API in the most recent sales data
for Sweden (2022) was distributed by IQVIA in 2023)

R = 0

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA
default) (Reference XI)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10
(ECHA default) (Reference XI)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline e.g. OECD 201)
[Reference IV]:

$E_b C_{50}$ 72 h (biomass) > 43 mg/L

$NOEC_b$ (biomass) = 43 mg/L

$E_r C_{50}$ 72 h (growth) > 43 mg/L

$NOEC_r$ (growth) = 43 mg/L

Crustacean (Daphnia magna) (water-flea) (guideline e.g. OECD
202) [Reference II]:

Acute toxicity

EC_{50} 48 h > 44 mg/L (immobilization)

$NOEC$ = 2.6 mg/L (immobilization)

Following 48 hours of exposure, immobilization of 10% was observed among daphnids exposed to the highest treatment level tested (44 mg a.i./L). Several surviving daphnids exposed to this treatment level were observed to be either on the bottom of the test vessel or lethargic and on the bottom of the test vessel. Immobilization of 5% was observed among daphnids exposed to the 10 mg a.i./L treatment level. Several daphnids exposed to this treatment level were observed to be lethargic and on the bottom of the test vessel. No immobilization was observed among daphnids exposed to the 5.4 and 21 mg a.i./L treatment levels, but several daphnids were also observed to be lethargic and on the bottom of the test vessel. No immobilization or adverse effects were observed among daphnids exposed to the remaining treatment level tested (2.6 mg a.i./L) or the controls

Since no concentration tested resulted in $\geq 50\%$ immobilization, the 48-hour EC50 value for Darunavir and *Daphnia magna* was empirically estimated to be > 44 mg a.i./L, the highest mean measured concentration tested.

The No-Observed-Effect Concentration (NOEC) was determined to be 2.6 mg a.i./L.

The highest concentration producing 0% immobilization was 21 mg a.i./L. The lowest concentration producing 100% immobilization was > 44 mg a.i./L. Additional testing at higher concentrations to further define the EC50 was not performed since the concentration of the test substance in the highest nominal test concentration approximated the water solubility limit of Darunavir under the maintained test conditions.

Chronic toxicity

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (guideline e.g. OECD 211) [Reference V]:

NOEC 21 days = 19 mg/L

Fish:

Acute toxicity

Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) (guideline e.g. OECD 203) [Reference III]:

LC₅₀ 96 h > 38 mg/L

NOEC = 38 mg/L

Chronic toxicity

NOEC 28 days (Length and Dry Weight) Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (guideline e.g. OECD 210) [Reference VI]:

NOEC 28 days = 9.4 mg/L

Other ecotoxicity data:

Activated sludge respiration inhibition test (guideline e.g. OECD 209) [Reference I]:

EC50 3 h > 1000 mg/L

NOEC 3h ≥ 1000 mg/L

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = lowest NOEC from long-term ecotoxicity/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for fathead minnow (*Pimephales promelas*) (9.4 mg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC} = 9.4 \text{ mg/L} / 10 = 940 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.0311979277 / 940 = 0.0000331892 \text{ i.e. } \text{PEC/PNEC} \leq 0.1$$

The calculated PEC/PNEC ratio is ≤ 0.1 .

Use of Darunavir has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Darunavir was investigated for its ready biodegradation in a 28-day manometric respirometry test according to OECD 301B [Reference VII]:

Result: Not readily biodegradable.

Inherent degradability: -

Simulation studies:

Aerobic degradation in aquatic sediment systems

Darunavir was investigated for its aerobic degradation in a 106-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [Reference IX]:

Overall, [^{14}C]TMC114 ethanolate underwent gradual depletion from the Taunton (TR) and Weweantic (WR) sediment/water systems with a significant amount of the radioactivity accumulating as non-extractable bound residues in the sediments. Depletion rates (DT_{50}) from the TR and WR sediment/water systems were 38.9 and 37.1 days, respectively. Bound residues accounted for 67% and 43% of the applied dose at day 106 in the TR and WR, respectively. Very little formation of [^{14}C] CO_2 (<3% of the applied dose) occurred over the 106-day study. Multiple small radioactive peaks, both more polar and less polar, were observed primarily in the TR sediments. However non accumulated to more than 10% of the applied dose.

For extraction samples containing the test substance were extracted twice with methanol, concentrated by rotary evaporation and reconstituted in acetonitrile and acidified water. Samples were analyzed by liquid scintillation counter (LSC) and automated injection on a high performance liquid chromatographic system equipped with radiochemical detection (HPLC/RAM).

Anaerobic degradation in aquatic sediment systems

Darunavir was investigated for its anaerobic degradation in a 101-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [Reference X]:

Overall, [^{14}C]TMC114 ethanolate underwent gradual depletion from the Taunton (TR) and Weweantic (WR) sediment/water systems with a significant amount of the radioactivity accumulating as non-extractable bound residues in the sediments. Depletion rates (DT_{50}) from the TR and WR sediment/water systems were 104.9

and 74.0 days, respectively. Bound residues accounted for 41.3% and 55.3% of the applied dose at day 101 in the TR and WR, respectively. Very little formation of [^{14}C]CO₂ or [^{14}C]CH₄ (<1% of the applied dose) occurred over the 101-day study. Multiple small radioactive peaks, both more polar and less polar, were observed primarily in the TR sediments. However, none accumulated to more than 5% of the applied dose.

Conclusion for degradation: Darunavir is slowly degraded in the environment.

Abiotic degradation

Hydrolysis: -

Photolysis: -

Bioaccumulation

Partition coefficient octanol/water:

The partition coefficient octanol/water was determined using the shaking flask method. [Reference VIII]

$\log D_{ow} = 2.4$ (pH = 4, 7 and 9)

Bioconcentration factor (BCF):

No data available

Conclusion for bioaccumulation: Darunivir has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

-

PBT/vPvB assessment

	PBT-criteria	Results for Darunavir
Persistence	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	$DT_{50, \text{sediment/water system}} = 104.9$ days
Bioaccumulation	$BCF > 2000$	-
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$\text{NOEC}_{\text{algae}} = 43$ mg/L $\text{NOEC}_{\text{daphnia}} = 19$ mg/L $\text{NOEC}_{\text{fish}} = 9.4$ mg/L

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria Darunavir should not be regarded as a PBT substance.

References

- I. McLaughlin SP., TMC114 Ethanolate – Activated sludge respiration inhibition, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC318 (SSL 13844.6103), July 2005.
- II. Hogerg JR., TMC114 Ethanolate – Acute toxicity to water fleas (*Daphnia magna*) under static conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC323 (SSL 13844.6108), September 2005.
- III. Hogerg JR., TMC114 Ethanolate – Acute toxicity to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) under static conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC324 (SSL 13844.6109), August 2005.

- IV. Hoberg JR., TMC114 Ethanolate – Acute toxicity to freshwater green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*), Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC322 (SSL 13844.6107), September 2005.
- V. Sayers LE., TMC114 Ethanolate – Full life-cycle toxicity test with water fleas (*Daphnia magna*) under static renewal conditions, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC313 (SSL 13844.6114), June 2006.
- VI. Cafarella MA., TMC114 Ethanolate – Early life-stage toxicity test with fathead minnow (*Pimephales promelas*), Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC314) (SSL 13844.6115), June 2006.
- VII. Gledhill WE., TMC114 Ethanolate – Determination of the ready biodegradability by CO2 evolution modified Sturm test, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-NC320 (SSL 13844.6105), August 2005.
- VIII. Jacobs A., TMC114 – Solubility, pKa, log D, log P, Janssen Pharmaceutica N.V., Report No. PC-CHAR 05-007, July 4, 2005.
- IX. Gledhill, W.E., Determination of the Aerobic Transformation of [14C]TMC114 Ethanolate in Aquatic Sediment Systems, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-TiDP3-NC332 (SSL 13844.6112), February 28, 2007.
- X. Gledhill, W.E., Determination of the Anaerobic Transformation of [14C]TMC114 Ethanolate in Aquatic Sediment Systems, Springborn Smithers Laboratories, Study TMC114-TiDP3-NC335 (SSL 13844.6116), March 16, 2007.
- XI. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

kobicistat

Miljörisk: Användning av kobicistat har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: kobicistat är potentiellt persistent.

Bioackumulering: kobicistat har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.004099725 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = total actual API sales in Sweden for the most recent year
29.925 kg (total sold amount API in the most recent sales data for Sweden (2022) was distributed by IQVIA in 2023)

$$R = 0$$

$$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 10 \cdot 10^6$$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference IX)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10
(ECHA default) (Reference IX)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (guideline e.g. OECD 201):
Algal growth inhibition test with the green alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*)

[Reference I]:

$E_{yC_{50}}$ 72 h (yield) > 29.3 mg/L

$NOEC_y$ (yield) = 29.3 mg/L

$E_{rC_{50}}$ 72 h (growth) > 29.3 mg/L

$NOEC_r$ (growth) = 29.3 mg/L

Crustacean (Daphnia magna) (water-flea) (guideline e.g. OECD 211):

Acute toxicity

Not available

Chronic toxicity

Reproduction test with water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 211)

[Reference II]:

$NOEC$ 21 days = 17.48 mg/L (Reproduction)

Fish:

Acute toxicity

Not available

Chronic toxicity

Fish early life stage test with fathead minnow (*Pimephales promelas*) (OECD 210) [Reference III]:

NOEC 28 days = 4.84 mg/L (growth, weight)

Other ecotoxicity data:

Activated sludge respiration inhibition test (OECD 209) [Reference IV]

$EC_{50} \text{ 3h} > 1000 \text{ mg/L}$

$NOEC \text{ 3h} \geq 1000 \text{ mg/L}$

PNEC ($\mu\text{g/l}$) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor used. NOEC for fathead minnow *Pimephales promelas* of 4.84 mg/L has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$PNEC = 4.84 \text{ mg/L} / 10 = 484 \mu\text{g/L}$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 0.004099725 / 484 = 0.000008470506$

Conclusion for environmental risk:

The calculated PEC/PNEC ratio is < 0.1 .

Use of cobicistat has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation

Biotic degradation

Ready biodegradation

Cobicistat was investigated for its ready biodegradation in a 28-day CO₂-evolution test according to OECD 301B [Reference V]:

Result: Not readily biodegradable.

Simulation studies:

Aerobic degradation in aquatic sediment systems:

Cobicistat was investigated for its aerobic degradation in a 100-day aquatic sediment test, according to OECD 308 [Reference VI].

Under aerobic water/sediment conditions, cobicistat degraded at a slow rate. Total system cobicistat residues decreased from an average of 97 and 98% of applied radioactivity on day 0 to 72 and 66% AR (excluding non-extractable residues) at day 100 for aerobic silt loam and sand sediments, respectively.

Disappearance time of 50% AR (DT₅₀) and disappearance time of 90 % AR (DT₉₀) of the test item were estimated using the combined [14C]-GS-9350 values (expressed as % applied Gilead Sciences Ref. No. TX-216-2048 Page 34 Test Facility Study No. 810165 radioactivity) obtained from the surface water and sediment extract phases at each sampling timepoint.

DT₅₀ values of 241 and 171 days and DT₉₀ values of 801 and 568 days were obtained for the total system dissipation of cobicistat in the silt loam and the sand sediments respectively.

The values obtained indicate the dissipation of the test item from the total system but will also include incorporation of the test item into sediments in a non-extractable form.

For surface water dissipation, DT_{50} values of 5.6 and 12 days and DT_{90} values of 19 and 40 days were obtained for silt loam and sand sediment systems respectively. Based on negligible mineralization in both systems, degradation DT values were greater than the 100 day duration of the study.

Determination of Single First Order (SFO) Kinetics: the rate of disappearance of GS-9350 in two aerobic sediment systems was determined for the reported data using kinetic analysis.

Optimisation of model parameters, including estimation of parameter standard errors, was performed using the software KinGUI version 1.1.

Conclusion for degradation:

Cobicistat is potentially persistent.

Abiotic degradation

Hydrolysis: -

Photolysis: -

Bioaccumulation

Partition coefficient octanol/water:

The partition coefficient octanol/water of cobicistat was determined according to OECD 117 [Reference VII]

$\log P_{ow} = 3.05, 4.00$ and 4.10 at pH 5, 7 and 9 respectively.

Bioconcentration factor (BCF):

The bioconcentration and depuration characteristics of cobicistat in the rainbow trout in a flow through system were examined according to OECD 305 [Reference VIII].

$$BCF_{k',low} \text{ dose} = 1.67$$

$$BCF_{k',high} \text{ dose} = 1.37$$

The BCF value of the low and high dose indicates that cobicistat has low potential to bioconcentrate in the rainbow trout.

Conclusion for bioaccumulation: Cobicistat has low potential for bioaccumulation

Excretion (metabolism)

-

PBT/vPvB assessment

	PBT-criteria	Results for BDQ
Persistence	Half-life in freshwater: $DT_{50} > 40$ days Half-life in sediment: $DT_{50} > 120$ days	$DT_{50,water} = 5.6-12$ days $DT_{50,system} = 171-241$ days
Bioaccumulation	$BCF > 2000$	$BCF_k = 1.67$ (low dose) and 1.37 (high dose)
Toxicity	Chronic NOEC < 10 $\mu\text{g/L}$	$NOEC_{algae} = 29.3$ mg/L $NOEC_{daphnia} = 17.48$ mg/L $NOEC_{fish} = 4.84$ mg/L

Conclusion for PBT-assessment:

According to the established EU-criteria, cobicistat should not be regarded as a PBT substance.

References

- I. Knight B. Determination of Acute Toxicity (EC_{50}) of GS-9350 to Algae (72 h). OECD 201. Gilead Report No. TX-216-2038. September 2011.
- II. Knight B. The Effect of GS-9350 on *Daphnia magna* Reproduction (21 Day Semi-Static Test). OECD 211. Gilead Report No. TC-216-2036. November 2011.
- III. Knight B. The Effect of GS-9350 on the Early Life Stages of the Fathead Minnow (Continuous Flow). OECD 210. Gilead Report No. TC-216-2037. November 2011.
- IV. Knight B. GS-9350: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. OECD 209. Gilead Report No. TX-216-2034. September 2011.
- V. Hall B. E. GS-9350: Determination of Ready Biodegradation by the CO_2 Evolution (Modified Sturm) Test. OECD 301. Gilead Study No. TX-216-2035. June 2011.
- VI. Bell S. The Aerobic Transformation of [^{14}C]-GS-9350 in Two Aquatic Sediment Systems. OECD 308. Gilead Report No. TX-216-2048. March 2012.
- VII. Ballco S. and Allan G. The Determination of the Partition Coefficient (Log Pow) of GS-9350 to Meet the Requirements of the OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 1, No. 117 "Partition Coefficient". Gilead Report No. TX-216-2040. March 2011.
- VIII. Knight B. Bioconcentration of [^{14}C]-GS-9350 in Rainbow Trout. OECD 305. Gilead Report No. TX-216-2049. April 2012.

IX. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

6 veckor efter att burken öppnats.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett (tablett).

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

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 800 mg/150 mg Rosa, oval tablett, 23 mm x 11,5 mm, präglad med "800" på ena sidan och "TG" på den andra sidan.

30 tablett(er) burk, 4649:59, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 800 mg/150 mg