**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmomhulde tabletten
REZOLSTA 675 mg/150 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 800 mg darunavir (als ethanolaat) en 150 mg cobicistat.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 675 mg darunavir (als ethanolaat) en 150 mg cobicistat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale tablet van 23 mm x 11,5 mm, waarop aan de ene kant ‘800’ en op de andere kant ‘TG’ is aangebracht.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Groene tot donkergroene, ovale tablet met breukgleuf van 21 mm x 10 mm, waarop aan de ene kant ‘675’ en op de andere kant ‘TG’ is aangebracht.

De breukgleuf is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

REZOLSTA is, in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen, geïndiceerd voor de behandeling van infecties met het humaan immunodeficiëntievirus-1 (hiv-1) bij volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een gewicht van minimaal 25 kg.

Het gebruik van REZOLSTA dient te worden geleid door onderzoek van het genotype (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden ingesteld door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hiv-infecties.

Dosering

*Volwassenen en pediatrische patiënten met een gewicht van minimaal 40 kg*

*ART-naïeve patiënten*
Het aanbevolen doseringsschema is één tablet 800 mg darunavir/150 mg cobicistat, eenmaal daags in te nemen met voedsel.

*ART-voorbehandelde patiënten*
Eén tablet 800 mg darunavir/150 mg cobicistat, eenmaal daags ingenomen met voedsel, kan worden gebruikt bij patiënten die eerder blootgesteld zijn aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar die geen met darunavir-resistentie geassocieerde mutaties (DRV-RAM's)* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml hebben en ≥ 100 x $10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.1).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

*Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een gewicht van minimaal 25 kg en minder dan 40 kg*

*ART-naïeve pediatrische patiënten*
Het aanbevolen doseringsschema is één tablet 675 mg darunavir/150 mg cobicistat, eenmaal daags in te nemen met voedsel.

*ART-voorbehandelde pediatrische patiënten*
Eén tablet 675 mg darunavir/150 mg cobicistat, eenmaal daags ingenomen met voedsel, kan worden gebruikt bij patiënten die eerder blootgesteld zijn aan antiretrovirale geneesmiddelen, maar die geen DRV-RAM's* hebben en die in het plasma < 100.000 kopieën hiv-1-RNA per ml en ≥ 100 x $10^6$ CD4+-cellen/l hebben (zie rubriek 4.1).
* DRV-RAM's: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

Bij alle andere ART-voorbehandelde patiënten of als een test op hiv-1-genotype niet beschikbaar is, is het gebruik van REZOLSTA niet geschikt en dient een ander antiretroviraal schema te worden gebruikt. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken van andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de doseringsinformatie.

*Dispergeerbare tabletten*
REZOLSTA is ook beschikbaar als een 600 mg darunavir/90 mg cobicistat dispergeerbare tablet voor pediatrische patiënten van 3 jaar en ouder met een gewicht van minimaal 15 kg en minder dan 25 kg.

*Advies over gemiste doses*
Als het vergeten van REZOLSTA wordt opgemerkt binnen 12 uur na het normale tijdstip van inname, moet de patiënt de voorgeschreven dosis zo snel mogelijk met voedsel innemen. Als de vergeten dosis later dan 12 uur na het normale tijdstip van inname wordt opgemerkt, moet de gemiste dosis niet meer worden ingenomen en moet de patiënt verder het normale doseringsschema blijven volgen.

Als een patiënt binnen 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, dient zo snel mogelijk een nieuwe dosis REZOLSTA met voedsel te worden ingenomen. Als een patiënt meer dan 4 uur na het innemen van het geneesmiddel braakt, hoeft de patiënt geen nieuwe dosis in te nemen tot het volgende normaal geplande tijdstip van inname.

Speciale populaties

*Ouderen*
Er zijn slechts beperkte gegevens bij deze populatie beschikbaar en derhalve dient REZOLSTA bij patiënten ouder dan 65 jaar met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Leverinsufficiëntie*
Er zijn geen farmacokinetische gegevens over het gebruik van REZOLSTA bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door het leversysteem. Afzonderlijke studies met darunavir/ritonavir en cobicistat suggereren geen aanbevelingen voor dosisaanpassing bij patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) of matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B) leverinsufficiëntie, maar REZOLSTA moet bij deze patiënten met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van darunavir of cobicistat bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Ernstige leverinsufficiëntie kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan darunavir en/of cobicistat en een verslechtering van het veiligheidsprofiel. Daarom mag REZOLSTA niet gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

*Nierinsufficiëntie*

Van cobicistat is aangetoond dat het de geschatte creatinineklaring vermindert door remming van de tubulaire secretie van creatinine. REZOLSTA mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien voor een gelijktijdig toegediend geneesmiddel (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofovirdisoproxil (als fumaraat, fosfaat of succinaat) of adefovirdipivoxil) op basis van de creatinineklaring een dosisaanpassing vereist is (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Op basis van de zeer beperkte renale eliminatie van cobicistat en darunavir zijn er voor REZOLSTA geen speciale voorzorgsmaatregelen of dosisaanpassingen nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Darunavir, cobicistat of de combinatie van beide zijn niet onderzocht bij patiënten die dialyse ondergaan en daarom kan voor deze patiënten geen aanbeveling worden gedaan (zie rubriek 5.2).

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie.

Pediatrische patiënten
Darunavir in combinatie met cobicistat mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar wegens bezorgdheden rond de veiligheid die te maken hebben met toxiciteit en sterfte waargenomen bij juveniele ratten die darunavir kregen tot een leeftijd van 23 tot 26 dagen (zie rubriek 5.3).

*Zwangerschap en postpartum*
Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Daarom dient deze combinatie niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met REZOLSTA overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.4 en 4.6). Darunavir/ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

Wijze van toediening

Oraal gebruik
Om zeker te zijn van toediening van de volledige dosis van zowel darunavir als cobicistat, dient de tablet in zijn geheel te worden doorgeslikt.

Patiënten dienen de instructie te krijgen REZOLSTA in te nemen binnen 30 minuten na een maaltijd (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

*Volwassenen en pediatrische patiënten met een gewicht van minimaal 40 kg*
Voor patiënten die de tablet van 800 mg/150 mg niet in zijn geheel kunnen doorslikken, kan de tablet in twee delen worden verdeeld met een tablettensnijder. Elk deel dient direct na het snijden te worden ingenomen om ervoor te zorgen dat de hele dosis wordt toegediend.

*Pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder met een gewicht van minimaal 25 kg en minder dan 40 kg*
Voor patiënten die de tablet van 675 mg/150 mg niet in zijn geheel kunnen doorslikken, kan de tablet met breukgleuf met de hand in twee delen worden verdeeld. Elk deel dient direct na het breken te worden ingenomen om ervoor te zorgen dat de hele dosis wordt toegediend.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C).

Gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inducerende middelen zoals de hieronder opgesomde geneesmiddelen vanwege het mogelijke verlies van therapeutisch effect (zie rubriek 4.5):

- carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne
- rifampicine
- lopinavir/ritonavir
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum)*

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen zoals de hieronder opgesomde middelen vanwege de mogelijkheid van ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen (zie rubriek 4.5):

- alfuzosine
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine, ranolazine
- astemizol, terfenadine
- colchicine indien gebruikt bij patiënten met nier- en/of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5)
- rifampicine
- ergotalkaloïden (bijv. dihydro-ergotamine, ergometrine, ergotamine, methylergonovine)
- cisapride
- dapoxetine
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozide, quetiapine, sertindol (zie rubriek 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, oraal toegediend midazolam (voor voorzichtigheid met betrekking tot parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5)
- sildenafil indien gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, avanafil
- simvastatine, lovastatine en lomitapide (zie rubriek 4.5)
- ticagrelor

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het wordt geadviseerd om de virologische respons regelmatig te beoordelen. Als de virologische respons ontbreekt of afneemt, dient een test op resistentie plaats te vinden.

Darunavir bindt zich voornamelijk aan $\alpha_1$-zuur glycoproteïne. Deze eiwitbinding is concentratieafhankelijk, hetgeen verzadiging van de eiwitbinding suggereert. Daarom kan een verdringing van het eiwit van geneesmiddelen die zich sterk binden aan $\alpha_1$-zuur glycoproteïne niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.5).

ART-voorbehandelde patiënten

REZOLSTA mag niet worden gebruikt bij voorbehandelde patiënten met één of meer DRV-RAM's of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml of < 100 x $10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubriek 4.2).

Combinaties met andere *optimised background regimens* (OBR's) dan ≥ 2 NRTI's zijn bij deze populatie niet bestudeerd. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B (zie rubriek 5.1).

Zwangerschap

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens het tweede en derde trimester blijkt te resulteren in een lage blootstelling aan darunavir, met een daling van de $C_{min}$-spiegels met ongeveer 90% (zie rubriek 5.2). De cobicistatspiegels dalen en hebben mogelijk een onvoldoende *boostende* werking. De substantiële daling van de blootstelling aan darunavir kan resulteren in virologisch falen en in een verhoogd risico op transmissie van de hiv-infectie van moeder op kind. Daarom dient deze combinatie niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en moeten vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met REZOLSTA overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.6). Darunavir gegeven met een lage dosis ritonavir kan worden overwogen als alternatief.

Ouderen

Aangezien slechts beperkte informatie beschikbaar is over het gebruik van REZOLSTA bij patiënten van 65 jaar of ouder, is voorzichtigheid geboden vanwege de hogere frequentie van verminderde leverfunctie en van concomitante aandoeningen of andere therapieën (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Ernstige huidreacties

Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir (N = 3.063) zijn ernstige huidreacties, die vergezeld kunnen zijn van koorts en/of verhoging van transaminasen, gemeld bij 0,4% van de patiënten. DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en stevens-johnsonsyndroom zijn zelden (< 0,1%) gemeld en bij post-marketingervaring is melding gemaakt van toxische epidermale necrolyse en van acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem. De behandeling met REZOLSTA dient onmiddellijk te worden stopgezet als zich klachten of symptomen van ernstige huidreacties ontwikkelen. Dat zijn onder andere ernstige huiduitslag of huiduitslag gepaard met koorts, algehele malaise, vermoeidheid, spier- of gewrichtspijn, blaren, laesies in de mond, conjunctivitis, hepatitis en/of eosinofilie.

Huiduitslag kwam vaker voor bij voorbehandelde patiënten die een behandeling kregen met darunavir/ritonavir + raltegravir dan bij patiënten die darunavir/ritonavir zonder raltegravir of raltegravir zonder darunavir/ritonavir kregen (zie rubriek 4.8).

Allergie voor sulfonamide

Darunavir bevat een sulfonamidegroep. REZOLSTA dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met een bekende allergie voor sulfonamide.

Levertoxiciteit

Geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis (bijv. acute hepatitis, cytolytische hepatitis) is gemeld met darunavir/ritonavir. Tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma (N = 3.063) werd hepatitis gemeld bij 0,5% van de patiënten die antiretrovirale combinatietherapie met darunavir/ritonavir ontvingen. Patiënten met een reeds bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis B of C, hebben een verhoogd risico op leverfunctieafwijkingen, met ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen in de lever. In geval van gelijktijdige antivirale therapie voor hepatitis B of C dient men de productinformatie van deze geneesmiddelen te raadplegen.

Alvorens behandeling met REZOLSTA te starten dient geschikt laboratoriumonderzoek te worden uitgevoerd en patiënten dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd. Verhoogde controle van ASAT/ALAT dient te worden overwogen bij patiënten met onderliggende chronische hepatitis, cirrose, of bij patiënten die al voor de behandeling verhoogde waarden van transaminasen hebben, in het bijzonder tijdens de eerste maanden van de behandeling.

Indien er tekenen zijn van een nieuwe of verergerende leverfunctiestoornis (o.a. klinisch relevante verhoging van leverenzymen en/of symptomen zoals vermoeidheid, anorexia, misselijkheid, geelzucht, donkere urine, gevoeligheid van de lever, hepatomegalie), dient onderbreking of beëindiging van de behandeling onmiddellijk te worden overwogen.

Patiënten met gelijktijdig aanwezige aandoeningen

*Leverinsufficiëntie*
De veiligheid en werkzaamheid van darunavir en/of cobicistat zijn niet vastgesteld bij patiënten met ernstige leverstoornissen. Daarom is REZOLSTA gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Door een toename van de plasmaconcentraties van ongebonden darunavir dient REZOLSTA bij patiënten met een lichte of matig-ernstige leverfunctiestoornis met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

*Nierinsufficiëntie*
Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring vermindert door remming van de tubulaire secretie van creatinine. Met dit effect op het serumcreatinine, dat een daling van de geschatte creatinineklaring veroorzaakt, dient men rekening te houden wanneer REZOLSTA wordt toegediend aan patiënten bij wie de geschatte creatinineklaring wordt gebruikt als leidraad bij bepaalde aspecten van hun klinische behandeling, waaronder het aanpassen van doseringen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat voor meer informatie.

REZOLSTA mag niet worden gestart bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 70 ml/min indien het gelijktijdig wordt toegediend met één of meer middelen waarvoor op basis van de creatinineklaring een dosisaanpassing vereist is (bijv. emtricitabine, lamivudine, tenofovirdisoproxil (als fumaraat, fosfaat of succinaat) of adefovirdipivoxil) (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2).

Er zijn geen speciale voorzorgen of dosisaanpassingen nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien darunavir en cobicistat zich sterk binden aan plasma-eiwitten, is het onwaarschijnlijk dat ze in belangrijke mate worden geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om vast te stellen of gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil en cobicistat gepaard gaat met een hoger risico op renale bijwerkingen in vergelijking met schema's met tenofovirdisoproxil zonder cobicistat.

*Patiënten met hemofilie*
Er zijn meldingen geweest van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en hemartrose bij patiënten met hemofilie type A en B die werden behandeld met hiv-proteaseremmers. Aan sommige patiënten werd additioneel factor VIII toegediend. In meer dan de helft van de gemelde gevallen werd de behandeling met hiv-proteaseremmers voortgezet of opnieuw opgestart indien de behandeling was stopgezet. Hoewel het werkingsmechanisme nog niet duidelijk is, zijn er aanwijzingen voor een causaal verband. Hemofiliepatiënten moeten daarom worden gewaarschuwd voor een mogelijke toename van bloedingen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel wordt beschouwd (onder meer gebruik van corticosteroïden, consumptie van alcohol, ernstige immunosuppressie, hogere Body Mass Index), zijn er gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met gevorderde hiv-ziekte en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). Patiënten moet geadviseerd worden medisch advies te vragen in geval van gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of bewegingsproblemen.

Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie een ontstekingsreactie op asymptomatische of residuele opportunistische pathogenen ontstaan. Dit kan een ernstige klinische aandoening of een verergering van de symptomen veroorzaken. Zulke reacties werden meestal waargenomen binnen de eerste weken of maanden na het instellen van de antiretrovirale combinatietherapie. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumonie door *Pneumocystis jirovecii* (voorheen bekend als *Pneumocystis carinii*). Alle ontstekingssymptomen dienen te worden geëvalueerd en zo nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Daarnaast is in klinische onderzoeken met darunavir samen toegediend met een lage dosis ritonavir reactivering van herpes simplex en herpes zoster waargenomen.

Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze in een setting van immuunreactivering kunnen optreden; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.8).

Interacties met geneesmiddelen

Levensbedreigende en fatale geneesmiddelinteracties zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met colchicine en sterke remmers van CYP3A en van P-glycoproteïne (zie rubriek 4.5).

REZOLSTA dient niet te worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal geneesmiddel waarvoor farmacokinetische versterking nodig is, aangezien doseringsaanbevelingen voor dergelijke combinaties niet zijn vastgesteld. REZOLSTA dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met producten die ritonavir bevatten of met schema's die ritonavir of cobicistat bevatten.

In tegenstelling tot ritonavir heeft cobicistat geen inducerend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 of UGT1A1. Indien van ritonavir als farmacokinetische versterker wordt overgeschakeld op cobicistat, is voorzichtigheid geboden tijdens de eerste twee weken van behandeling met REZOLSTA, in het bijzonder wanneer de doses van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen zijn getitreerd of aangepast tijdens het gebruik van ritonavir als farmacokinetische versterker.

Hulpstoffen
REZOLSTA bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien REZOLSTA darunavir en cobicistat bevat, bepalen de interacties die zijn vastgesteld met darunavir (samen met cobicistat of met een lage dosis ritonavir) of met cobicistat de interacties die met REZOLSTA kunnen plaatsvinden. Interactiestudies met darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir en met cobicistat zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden door darunavir/cobicistat

Darunavir is een remmer van CYP3A en een zwakke remmer van CYP2D6 en een remmer van P-gp. Cobicistat is een op het mechanisme gebaseerde CYP3A-remmer, en een zwakke CYP2D6-remmer. Cobicistat remt de transporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3. Er wordt niet verwacht dat cobicistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 of CYP2C19 remt. Er wordt niet verwacht dat cobicistat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 of P-gp (MDR1) induceert.

Gelijktijdige toediening van darunavir/cobicistat en geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door CYP3A of getransporteerd door P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 en OATP1B3 kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen, wat hun therapeutisch effect en bijwerkingen kan versterken of verlengen (zie rubriek 4.3 of de tabel hieronder).

REZOLSTA mag niet worden gecombineerd met geneesmiddelen die voor hun klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A en waarvan verhoogde systemische blootstelling in verband is gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (nauwe therapeutische index).

Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met geneesmiddelen waarvan de actieve metaboliet(en) gevormd is (zijn) door CYPA3, kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van deze actieve metaboliet(en), wat mogelijk leidt tot verlies van hun therapeutisch effect. Deze interacties worden beschreven in onderstaande interactietabel.

Geneesmiddelen met een invloed op de blootstelling aan darunavir/cobicistat

Darunavir en cobicistat worden gemetaboliseerd door CYP3A. Van geneesmiddelen die de activiteit van CYP3A induceren, zou men verwachten dat ze de klaring van darunavir en cobicistat verhogen, hetgeen zou leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van darunavir en cobicistat. Voorbeelden zijn: efavirenz, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, rifampicine, rifapentine, rifabutine, sint-janskruid (zie rubriek 4.3 en de interactietabel hieronder).

Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en andere geneesmiddelen die CYP3A remmen, kan de klaring van darunavir en cobicistat verminderen. Dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van darunavir en cobicistat (bijv. azol-antimycotica zoals clotrimazol). Deze interacties staan in de tabel hieronder beschreven.

REZOLSTA dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met middelen of schema's met ritonavir of cobicistat. REZOLSTA dient niet te worden gebruikt in combinatie met de afzonderlijke bestanddelen van REZOLSTA (darunavir of cobicistat). REZOLSTA dient niet te worden gebruikt in combinatie met een ander antiretroviraal middel dat farmacokinetische versterking nodig heeft, aangezien de doseringsaanbevelingen voor een dergelijke combinatie niet zijn vastgesteld.

Interactietabel

Verwachte interacties tussen REZOLSTA en antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan in de onderstaande tabel en zijn gebaseerd op de vastgestelde interacties met darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat en met cobicistat.

Het interactieprofiel van darunavir hangt af van of ritonavir of cobicistat als farmacokinetische versterker wordt gebruikt. Voor darunavir kunnen

daarom verschillende aanbevelingen voor gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen gelden. In de onderstaande tabel staat specifiek aangegeven wanneer de aanbevelingen voor REZOLSTA verschillend zijn van die voor darunavir *geboost* met een lage dosis ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van PREZISTA voor meer informatie.

De onderstaande lijst met voorbeelden van geneesmiddelinteracties in tabel 1 is niet volledig en daarom dient de bijsluiter van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met REZOLSTA wordt toegediend geraadpleegd te worden voor informatie over de metabole route, interactiemechanismen, potentiële risico's en specifieke acties die genomen moeten worden bij gelijktijdige toediening.

**Tabel 1 Interacties en doseringsaanbevelingen met andere geneesmiddelen**

| **Voorbeelden van geneesmiddelen per therapeutisch gebied** | **Interactie** | **Aanbevelingen voor gelijktijdige toediening** |
|---|---|---|
| **ANTIRETROVIRALE MIDDELEN TEGEN HIV** | | |
| ***Hiv-1-integraseremmers (Integrase strand transfer inhibitors – INSTI's)*** | | |
| Dolutegravir | Op basis van theoretische overwegingen wordt niet verwacht dat dolutegravir de farmacokinetiek van REZOLSTA beïnvloedt. | REZOLSTA en dolutegravir kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt. |
| Raltegravir | Enkele klinische studies suggereren dat raltegravir een bescheiden verlaging van de plasmaconcentraties van darunavir kan veroorzaken. | Op dit moment lijkt het effect van raltegravir op de plasmaconcentraties van darunavir niet klinisch relevant te zijn. REZOLSTA kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met raltegravir. |
| ***Hiv nucleoside/nucleotide-reversetranscriptaseremmers (NRTI's)*** | | |
| Didanosine<br>400 mg eenmaal daags | Op basis van theoretische overweging wordt geen mechanistische interactie verwacht. | REZOLSTA en didanosine kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt.<br>Als didanosine gelijktijdig met REZOLSTA wordt toegediend, moet didanosine worden toegediend op een lege maag 1 uur voor of 2 uur na REZOLSTA (dat met voedsel wordt toegediend). |
| Tenofovirdisoproxil*<br><br>* onderzoek werd uitgevoerd met tenofovirdisoproxilfumaraat | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van tenofovir verhoogt.<br>(remming van P-glycoproteïne) | REZOLSTA en tenofovirdisoproxil kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt.<br>Opvolging van de nierfunctie kan noodzakelijk zijn als REZOLSTA gecombineerd wordt met tenofovirdisoproxil, vooral bij patiënten met een onderliggende systemische of nieraandoening of bij patiënten behandeld met nefrotoxische middelen. |
| Emtricitabine/tenofovir-alafenamide (F/TAF) | Tenofoviralafenamide ↔<br>Tenofovir ↑ | De aanbevolen dosis van F/TAF is 200/10 mg eenmaal daags als het in combinatie met REZOLSTA wordt gebruikt. |
| Abacavir<br>Emtricitabine<br>Lamivudine<br>Stavudine<br>Zidovudine | Op basis van de verschillende eliminatiewegen van de andere NRTI's (nl. emtricitabine, lamivudine, stavudine en zidovudine), die hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden, en abacavir, waarvan het metabolisme niet door CYP wordt gemedieerd, worden geen interacties verwacht tussen deze geneesmiddelen en REZOLSTA. | REZOLSTA kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met deze NRTI's. |
| ***Hiv niet-nucleoside/nucleotide-reversetranscriptaseremmers (NNRTI's)*** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Efavirenz | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat efavirenz de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en efavirenz wordt niet aanbevolen.<br><br>Deze aanbeveling is verschillend van die voor darunavir *geboost* met ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details. |
| Etravirine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat etravirine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en etravirine wordt niet aanbevolen.<br><br>Deze aanbeveling is verschillend van die voor darunavir *geboost* met ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details. |
| Nevirapine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat nevirapine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt (inductie van CYP3A). Naar verwachting zal REZOLSTA de plasmaconcentraties van nevirapine verhogen.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en nevirapine wordt niet aanbevolen.<br><br>Deze aanbeveling is verschillend voor darunavir *geboost* met ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details. |
| Rilpivirine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van rilpivirine verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | REZOLSTA en rilpivirine kunnen zonder dosisaanpassingen worden gebruikt, aangezien de verwachte toename van de rilpivirineconcentraties niet als klinisch relevant wordt beschouwd. |
| **CCR5-ANTAGONIST** | | |
| Maraviroc<br>150 mg tweemaal daags | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van maraviroc verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | De aanbevolen dosis van maraviroc is 150 mg tweemaal daags als het tegelijk wordt toegediend met REZOLSTA. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van maraviroc voor verdere details. |
| **α1-ADRENORECEPTORANTAGONIST** | | |
| Alfuzosine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van alfuzosine verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en alfuzosine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| **ANESTHETICA** | | |
| Alfentanil | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van alfentanil verhoogt. | Door gelijktijdig gebruik met REZOLSTA kan het nodig zijn de dosis van alfentanil te verlagen en is het nodig te controleren op de risico's van verlengde of vertraagde respiratoire depressie. |
| **ANTACIDA** | | |
| Aluminium/magnesiumhydroxide<br>Calciumcarbonaat | Op basis van theoretische overweging wordt geen mechanistische interactie verwacht. | REZOLSTA en antacida kunnen zonder dosisaanpassingen gelijktijdig worden gebruikt. |
| **ANTI-ANGINOSA/ANTI-ARITMICA** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Disopyramide<br>Flecaïnide<br>Lidocaïne (systemisch)<br>Mexiletine<br>Propafenon<br><br><br><br>Amiodaron<br>Bepridil<br>Dronedaron<br>Ivabradine<br>Kinidine<br>Ranolazine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze anti-aritmica verhoogt.<br>(remming van CYP3A en/of CYP2D6) | Voorzichtigheid is vereist en monitoring van de therapeutische concentratie, indien mogelijk, wordt voor deze anti-aritmica aanbevolen, wanneer ze gelijktijdig met REZOLSTA worden toegediend.<br><br>Gelijktijdige toediening van amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradine, kinidine of ranolazine en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Digoxine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van digoxine verhoogt.<br>(remming van P-glycoproteïne) | Het wordt aanbevolen bij patiënten op REZOLSTA te beginnen met de laagst mogelijke dosis digoxine. De dosis digoxine moet zorgvuldig worden getitreerd om het gewenste klinische effect te verkrijgen, waarbij de algehele klinische toestand van de persoon wordt gevolgd. |
| **ANTIBIOTICA** | | |
| Claritromycine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat claritromycine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verhoogt.<br>(remming van CYP3A)<br>De concentraties van claritromycine kunnen stijgen na gelijktijdige toediening met REZOLSTA.<br>(remming van CYP3A) | Voorzichtigheid is vereist als claritromycine wordt gecombineerd met REZOLSTA.<br><br>Voor patiënten met nierinsufficiëntie dient de Samenvatting van de Productkenmerken van claritromycine te worden geraadpleegd voor de aanbevolen dosis. |
| **ANTICOAGULANTIA/ANTI-AGGREGANTIA** | | |
| Apixaban<br>Rivaroxaban | Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van REZOLSTA met deze anticoagulantia de concentraties van het anticoagulans verhogen.<br>(remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met een direct werkend oraal anticoagulans (DOAC) dat wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en getransporteerd door P-gp wordt niet aanbevolen aangezien dit kan leiden tot een verhoogd risico op bloedingen. |
| Dabigatranetexilaat<br>Edoxaban<br><br><br><br><br><br><br>Ticagrelor<br><br><br><br><br>Clopidogrel | dabigatranetexilaat (150 mg):<br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg enkelvoudige dosis:</u><br>dabigatran AUC ↑ 164%<br>dabigatran $C_{max}$ ↑ 164%<br><br><u>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags:</u><br>dabigatran AUC ↑ 88%<br>dabigatran $C_{max}$ ↑ 99%<br><br>Op basis van theoretische overwegingen kan gelijktijdige toediening van REZOLSTA met ticagrelor de concentraties van ticagrelor verhogen.<br>(remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne)<br><br>Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat gelijktijdige toediening van REZOLSTA met clopidogrel de plasmaconcentratie van de actieve metaboliet van clopidogrel zal verlagen, wat de plaatjesaggregatieremmende activiteit van clopidogrel kan verminderen. | Klinische opvolging en dosisvermindering is vereist wanneer een DOAC, dat getransporteerd wordt door P-gp maar niet gemetaboliseerd wordt door CYP3A4, met inbegrip van dabigatranetexilaat en edoxaban, gelijktijdig wordt toegediend met REZOLSTA.<br><br>Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met ticagrelor is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).<br><br>Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met clopidogrel wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere anti-aggregantia die niet beïnvloed worden door CYP-remming of -inductie (bijv. prasugrel) wordt aanbevolen (zie rubriek 4.3). |
| Warfarine | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de plasmaconcentraties van warfarine veranderen. | Het wordt aanbevolen de internationaal genormaliseerde verhouding (INR) te controleren bij gelijktijdige toediening van warfarine en REZOLSTA. |

| | | |
|---|---|---|
| **ANTICONVULSIVA** | | |
| Carbamazepine<br>Fenobarbital<br>Fenytoïne | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat deze anticonvulsiva de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlagen.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en deze anticonvulsiva is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Clonazepam | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de concentraties van clonazepam verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als REZOLSTA gelijktijdig wordt toegediend met clonazepam. |
| **ANTIDEPRESSIVA** | | |
| Kruidensupplementen<br>Sint-janskruid | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat sint-janskruid de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van sint-janskruid en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Paroxetine<br>Sertraline | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhoogt.<br>(remming van CYP2D6 en/of CYP3A)<br>Eerdere gegevens met darunavir, *geboost* met ritonavir, toonden echter een verlaging van de plasmaconcentraties van deze antidepressiva (onbekend mechanisme); dit laatste kan specifiek zijn voor ritonavir. | Als deze antidepressiva gelijktijdig gebruikt moeten worden met REZOLSTA, wordt klinische opvolging aanbevolen en kan een dosisaanpassing van het antidepressivum nodig zijn. |
| Amitriptyline<br>Desipramine<br>Imipramine<br>Nortriptyline<br>Trazodon | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze antidepressiva verhoogt.<br>(remming van CYP2D6 en/of CYP3A) | |
| **ANTIDIABETICA** | | |
| Metformine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van metformine verhoogt.<br>(remming van MATE1) | Zorgvuldige opvolging van de patiënt en aanpassing van de metforminedosis wordt aanbevolen bij patiënten die REZOLSTA gebruiken. |
| **ANTI-EMETICA** | | |
| Domperidon | Niet onderzocht. | Gelijktijdige toediening van domperidon met REZOLSTA is gecontra-indiceerd |
| **ANTIMYCOTICA** | | |
| Clotrimazol<br>Fluconazol<br>Itraconazol<br>Isavuconazol<br>Posaconazol | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze antimycotica verhoogt en de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat kunnen verhoogd zijn door deze antimycotica.<br>(remming van CYP3A en/of P-gp) | Voorzichtigheid is vereist en klinische opvolging wordt aanbevolen.<br><br>Wanneer gelijktijdige toediening vereist is, dient de dagelijkse dosis van itraconazol niet hoger te zijn dan 200 mg. |
| Voriconazol | Concentraties van voriconazol kunnen verhogen of verlagen bij gelijktijdige toediening met REZOLSTA. | Voriconazol mag niet in combinatie met REZOLSTA worden toegediend, tenzij een evaluatie van de voordeel/risico-verhouding het gebruik van voriconazol rechtvaardigt. |
| **ANTI-JICHTMIDDELEN** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Colchicine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van colchicine verhoogt.<br>(remming van CYP3A en/of P-glycoproteïne). | Bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie die een behandeling nodig hebben met REZOLSTA, wordt aanbevolen de dosering van colchicine te verlagen of de behandeling met colchicine te onderbreken.<br>De combinatie colchicine en REZOLSTA is gecontra-indiceerd bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3). |
| **ANTIMALARIAMIDDELEN** | | |
| Artemether/lumefantrine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van lumefantrine verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | REZOLSTA en artemether/lumefantrine kunnen worden toegepast zonder dosisaanpassingen; echter door de verhoging in blootstelling aan lumefantrine, moet de combinatie met voorzichtigheid worden toegepast. |
| **ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN** | | |
| Rifampicine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat rifampicine de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdig gebruik van rifampicine en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Rifabutine<br>Rifapentine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat deze antimycobacteriële middelen de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlagen.<br>(inductie van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met rifabutine en rifapentine wordt niet aanbevolen. Als de combinatie noodzakelijk is, is de aanbevolen dosis rifabutine 150 mg 3 maal per week op vaste dagen (bijvoorbeeld maandag-woensdag-vrijdag). Intensievere controle op bijwerkingen gerelateerd aan rifabutine, waaronder neutropenie en uveïtis, is vereist vanwege een verwachte verhoogde blootstelling aan rifabutine. Verdere dosisverlaging van rifabutine is niet onderzocht. Men dient in gedachten te houden dat de dosis van 150 mg tweemaal per week mogelijk geen optimale blootstelling aan rifabutine oplevert, waardoor het kan leiden tot een risico op resistentie tegen rifamycine en falen van de behandeling. De officiële richtlijnen met betrekking tot de passende behandeling van tuberculose bij patiënten met een hiv-infectie, moeten in acht worden genomen.<br><br>Deze aanbeveling is verschillend voor darunavir *geboost* met ritonavir. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details. |
| **CYTOSTATICA** | | |
| Dasatinib<br>Nilotinib<br>Vinblastine<br>Vincristine<br><br>Everolimus<br>Irinotecan | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze cytostatica verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Concentraties van deze geneesmiddelen kunnen verhoogd zijn indien ze gelijktijdig worden toegediend met REZOLSTA, wat mogelijk kan leiden tot toename van ongewenste voorvallen waarmee deze geneesmiddelen gewoonlijk gepaard gaan.<br>Voorzichtigheid is geboden als een van deze cytostatica met REZOLSTA wordt gecombineerd.<br><br>Gelijktijdig gebruik van everolimus of irinotecan en REZOLSTA wordt niet aanbevolen. |
| **ANTIPSYCHOTICA/NEUROLEPTICA** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Perfenazine<br>Risperidon<br>Thioridazine<br><br><br><br><br>Lurasidon<br>Pimozide<br>Sertindol<br>Quetiapine | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze antipsychotica verhoogt.<br>(remming van CYP3A, CYP2D6 en/of P-gp) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als REZOLSTA wordt toegediend in combinatie met perfenazine, risperidon of thioridazine. Overweeg voor deze neuroleptica de dosis van het neurolepticum te verlagen bij gelijktijdige toediening met REZOLSTA.<br><br>De combinatie van lurasidon, pimozide, quetiapine of sertindol en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| **BÈTABLOKKERS** | | |
| Carvedilol<br>Metoprolol<br>Timolol | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze bètablokkers verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als REZOLSTA gelijktijdig wordt toegediend met bètablokkers en een lagere dosis van de bètablokker dient te worden overwogen. |
| **CALCIUMKANAALBLOKKERS** | | |
| Amlodipine<br>Diltiazem<br>Felodipine<br>Nicardipine<br>Nifedipine<br>Verapamil | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze calciumkanaalblokkers verhoogt.<br>(remming van CYP3A en/of CYP2D6) | Klinische opvolging van de therapeutische werking en bijwerkingen wordt aanbevolen als deze geneesmiddelen in combinatie met REZOLSTA worden toegediend. |
| **CORTICOSTEROÏDEN** | | |
| Corticosteroïden die voornamelijk door CYP3A worden gemetaboliseerd (waaronder betametason, budesonide, fluticason, mometason, prednison, triamcinolon). | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze corticosteroïden verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdig gebruik van REZOLSTA en corticosteroïden (alle toedieningswegen) die worden gemetaboliseerd door CYP3A kan het risico verhogen op de ontwikkeling van systemische corticosteroïde effecten, waaronder cushingsyndroom en onderdrukking van de bijnierschorsfunctie.<br><br>Gelijktijdige toediening met door CYP3A gemetaboliseerde corticosteroïden wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt zwaarder weegt dan het risico, in welk geval patiënten moeten worden gecontroleerd op systemische corticosteroïdeffecten.<br><br>Alternatieve corticosteroïden die minder afhankelijk zijn van CYP3A-metabolisme, bijvoorbeeld beclometason, moeten worden overwogen, vooral bij langdurig gebruik. |
| Dexamethason (systemisch) | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat (systemisch) dexamethason de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A) | Systemisch dexamethason dient met voorzichtigheid te worden gebruikt als het wordt gecombineerd met REZOLSTA. |
| **ENDOTHELINERECEPTORANTAGONISTEN** | | |
| Bosentan | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat bosentan de plasmaconcentraties van darunavir en/of cobicistat verlaagt.<br>(inductie van CYP3A)<br>Naar verwachting zal REZOLSTA de plasmaconcentraties van bosentan verhogen.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en bosentan wordt niet aanbevolen. |
| **DIRECT WERKENDE ANTIVIRALE MIDDELEN TEGEN HEPATITIS C-VIRUS (HCV)** | | |
| ***NS3-4A-proteaseremmers*** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Elbasvir/grazoprevir | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de blootstelling aan grazoprevir verhogen.<br>(remming van OATP1B en CYP3A) | Gelijktijdig gebruik van REZOLSTA en elbasvir/grazoprevir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| Glecaprevir/pibrentasvir | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir verhogen.<br>(remming van P-gp, BCRP en/of OATP1B1/3) | Het wordt niet aanbevolen REZOLSTA gelijktijdig toe te dienen met glecaprevir/pibrentasvir. |
| **HMG-COA-REDUCTASEREMMERS** | | |
| Atorvastatine<br>Fluvastatine<br>Pitavastatine<br>Pravastatine<br>Rosuvastatine<br><br><br><br><br><br><br><br>Lovastatine<br>Simvastatine | Atorvastatine (10 mg eenmaal daags):<br>atorvastatine AUC ↑ 290%<br>atorvastatine $C_{max}$ ↑ 319%<br>atorvastatine $C_{min}$ ND<br><br>Rosuvastatine (10 mg eenmaal daags):<br>rosuvastatine AUC ↑ 93%<br>rosuvastatine $C_{max}$ ↑ 277%<br>rosuvastatine $C_{min}$ ND<br><br>Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van fluvastatine, pitavastatine, pravastatine, lovastatine en simvastatine verhoogt.<br>(remming van CYP3A en/of transport) | Gelijktijdig gebruik van een HMG-CoA-reductaseremmer en REZOLSTA kan de plasmaconcentraties van het lipideverlagende middel verhogen, hetgeen kan leiden tot ongewenste voorvallen zoals myopathie.<br><br>Als toediening van HMG-CoA-reductaseremmers en van REZOLSTA gewenst is, wordt aanbevolen om te starten met de laagste dosis en te titreren tot het gewenste klinische effect, met nauwgezette controle op veiligheid.<br><br>Gelijktijdig gebruik van REZOLSTA met lovastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| **ANDERE ANTILIPAEMICA** | | |
| Lomitapide | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de blootstelling aan lomitapide bij gelijktijdige toediening verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdige toediening is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3) |
| **$H_2$-RECEPTORANTAGONISTEN** | | |
| Cimetidine<br>Famotidine<br>Nizatidine<br>Ranitidine | Op basis van theoretische overweging wordt geen mechanistische interactie verwacht. | REZOLSTA kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met $H_2$-receptorantagonisten. |
| **IMMUNOSUPPRESSIVA** | | |
| Ciclosporine<br>Sirolimus<br>Tacrolimus<br><br><br><br>Everolimus | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze immunosuppressiva verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Bij gelijktijdige toediening moet therapeutische opvolging van het immunosuppressivum plaatsvinden.<br><br>Gelijktijdig gebruik van everolimus en REZOLSTA wordt niet aanbevolen. |
| **BÈTA-AGONISTEN VIA INHALATIE** | | |
| Salmeterol | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van salmeterol verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Gelijktijdig gebruik van salmeterol en REZOLSTA wordt niet aanbevolen. De combinatie kan mogelijk leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire ongewenste voorvallen met salmeterol, waaronder QT-verlenging, hartkloppingen en sinustachycardie. |
| **NARCOTISCHE ANALGETICA/BEHANDELING VAN OPIOÏDAFHANKELIJKHEID** | | |

| | | |
|---|---|---|
| Buprenorfine/naloxon | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de plasmaconcentraties van buprenorfine en/of norbuprenorfine verhogen. | Mogelijk is het niet nodig de dosis van buprenorfine aan te passen als het tegelijkertijd wordt toegediend met REZOLSTA, maar het wordt aanbevolen de patiënt nauwlettend klinisch te controleren op tekenen van opiaatvergiftiging. |
| Methadon | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de plasmaconcentraties van methadon verhogen.<br><br>Bij darunavir *geboost* met ritonavir is een lichte verlaging van de plasmaconcentraties van methadon waargenomen. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van darunavir voor verdere details. | Er is geen dosisaanpassing van methadon vereist wanneer de combinatie met REZOLSTA wordt gestart. Klinische opvolging wordt aanbevolen, aangezien het bij sommige patiënten nodig kan zijn om de onderhoudstherapie aan te passen. |
| Fentanyl<br>Oxycodon<br>Tramadol | Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze analgetica verhogen.<br>(remming van CYP2D6 en/of CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als REZOLSTA wordt toegediend in combinatie met deze analgetica. |
| **ANTICONCEPTIVA OP BASIS VAN OESTROGEEN** | | |
| Drospirenon (3 mg eenmaal daags)<br><br>Ethinylestradiol (0,02 mg eenmaal daags)<br><br>Norethindron | drospirenon AUC ↑ 58%<br>drospirenon $C_{max}$ ↑ 15%<br>drospirenon $C_{min}$ ND<br><br>ethinylestradiol AUC ↓ 30%<br>ethinylestradiol $C_{max}$ ↓ 14%<br>ethinylestradiol $C_{min}$ ND<br><br>Op basis van theoretische overwegingen kan REZOLSTA de plasmaconcentraties van norethindron veranderen.<br>(remming van CYP3A, inductie van UGT/SULT) | Alternatieve of aanvullende anticonceptieve maatregelen worden aanbevolen wanneer anticonceptiva op basis van oestrogeen gelijktijdig worden toegediend met REZOLSTA. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormoonsuppletietherapie moeten klinisch gevolgd worden op tekenen van oestrogeentekort.<br>Als REZOLSTA gelijktijdig wordt toegediend met een product dat drospirenon bevat, wordt aanbevolen de patiënt klinisch op te volgen vanwege de mogelijkheid van hyperkaliëmie. |
| **OPIOÏDE ANTAGONISTEN** | | |
| Naloxegol | Niet onderzocht. | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA en naloxegol is gecontra-indiceerd. |
| **FOSFODIËSTERASE-TYPE 5 (PDE-5)-REMMERS** | | |
| Voor de behandeling van erectiele dysfunctie<br>Sildenafil<br>Tadalafil<br>Vardenafil<br><br>Avanafil | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze PDE-5-remmers verhoogt.<br>(remming van CYP3A) | Bij gelijktijdig gebruik van PDE-5-remmers voor de behandeling van erectiestoornissen met REZOLSTA is voorzichtigheid geboden. Als het nodig is REZOLSTA te combineren met sildenafil, vardenafil of tadalafil, wordt aanbevolen sildenafil te gebruiken in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 25 mg per 48 uur, vardenafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 2,5 mg per 72 uur of tadalafil in een enkelvoudige dosis van niet meer dan 10 mg per 72 uur.<br><br>De combinatie van avanafil en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| Voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie<br>Sildenafil<br>Tadalafil | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze PDE-5-remmers verhoogt. (remming van CYP3A) | Een veilige en effectieve dosis sildenafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, gelijktijdig toegediend met REZOLSTA, is niet vastgesteld. Er is een verhoogde mogelijkheid van ongewenste voorvallen geassocieerd met sildenafil (waaronder visusstoornissen, hypotensie, verlengde erectieduur en syncope). Daarom is gelijktijdige toediening van REZOLSTA en sildenafil wanneer gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).<br><br>Gelijktijdige toediening van tadalafil voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie met REZOLSTA wordt niet aanbevolen. |
| **PROTONPOMPREMMERS** | | |
| Dexlansoprazol<br>Esomeprazol<br>Lansoprazol<br>Omeprazol<br>Pantoprazol<br>Rabeprazol | Op basis van theoretische overweging wordt geen mechanistische interactie verwacht. | REZOLSTA kan zonder dosisaanpassing worden gebruikt in combinatie met protonpompremmers. |
| **SEDATIVA/HYPNOTICA** | | |
| Buspiron<br>Clorazepaat<br>Diazepam<br>Estazolam<br>Flurazepam<br>Midazolam (parenteraal)<br>Zolpidem<br><br>Midazolam (oraal)<br>Triazolam | Op basis van theoretische overwegingen wordt verwacht dat REZOLSTA de plasmaconcentraties van deze sedativa/hypnotica verhoogt. (remming van CYP3A) | Klinische opvolging wordt aanbevolen als REZOLSTA wordt toegediend in combinatie met deze sedativa/hypnotica en een lagere dosis van de sedativa/hypnotica dient te worden overwogen.<br><br>Voorzichtigheid is geboden wanneer REZOLSTA samen met parenteraal midazolam wordt toegediend.<br><br>Als REZOLSTA samen wordt toegediend met parenteraal midazolam, dient dat plaats te vinden op een intensivecare-afdeling of in een vergelijkbare setting waarin strikte klinische controle en gepaste medische behandeling in geval van een ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie verzekerd zijn. Dosisaanpassing van midazolam dient te worden overwogen, in het bijzonder als er meer dan één dosis van midazolam wordt toegediend.<br><br>Gelijktijdige toediening van oraal midazolam of triazolam en REZOLSTA is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). |
| **BEHANDELING VOOR VOORTIJDIGE EJACULATIE** | | |
| Dapoxetine | Niet onderzocht | Gelijktijdige toediening van REZOLSTA met dapoxetine is gecontra-indiceerd. |
| **UROLOGISCHE MIDDELEN** | | |
| Fesoterodine<br>Solifenacine | Niet onderzocht. | Met voorzichtigheid gebruiken. Volg bijwerkingen van fesoterodine of solifenacine op, dosisverlaging van fesoterodine of solifenacine kan nodig zijn. |

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met darunavir of met cobicistat bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren wijst geen directe schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, de ontwikkeling van embryo/foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir (zie rubriek 5.2), wat gepaard kan gaan met een verhoogd risico op falen van de behandeling en een verhoogd risico op transmissie van hiv naar het kind. Daarom dient deze combinatie niet te worden ingesteld tijdens de zwangerschap en vrouwen die zwanger worden tijdens therapie met REZOLSTA moeten overstappen naar een alternatief regime (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of darunavir of cobicistat worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Onderzoeken bij ratten hebben uitgewezen dat darunavir in de melk wordt uitgescheiden en dat hoge concentraties (1.000 mg/kg/dag) resulteerden in toxiciteit bij de nakomelingen. Dieronderzoeken hebben uitgewezen dat cobicistat in de melk wordt uitgescheiden. Vanwege de mogelijkheid van bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moeten vrouwen geïnstrueerd worden geen borstvoeding te geven zolang ze REZOLSTA innemen.

Om overdracht van hiv naar de zuigeling te voorkomen wordt aanbevolen dat vrouwen met hiv geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van darunavir of van cobicistat op de vruchtbaarheid bij de mens. Er was geen effect op de paring of de vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3). Op basis van dieronderzoeken is er met REZOLSTA geen effect te verwachten op de paring of de vruchtbaarheid.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

REZOLSTA kan geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er werd duizeligheid gemeld bij enkele patiënten die een behandeling kregen waarbij darunavir samen toegediend werd met cobicistat. Daarmee moet rekening gehouden worden bij de overweging of een patiënt in staat is een voertuig te besturen of machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
Het algehele veiligheidsprofiel van REZOLSTA is gebaseerd op de beschikbare gegevens uit klinische studies over darunavir *geboost* met ofwel cobicistat ofwel ritonavir, over cobicistat en over post-marketinggegevens van darunavir/ritonavir.

Aangezien REZOLSTA darunavir en cobicistat bevat, kunnen de bijwerkingen die met elk van deze stoffen afzonderlijk gerelateerd zijn, verwacht worden.

De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld in de *gepoolde* gegevens van de fase III-studie GS-US-216-130 en de REZOLSTA-arm van de fase III-studie TMC114FD2HTX3001 waren diarree (23%), nausea (17%), rash (13%) en hoofdpijn (10%). Ernstige bijwerkingen waren diabetes mellitus, overgevoeligheid (voor het geneesmiddel), immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, rash, stevens-johnsonsyndroom en braken. Al deze ernstige bijwerkingen traden op bij 1 persoon (0,1%), met uitzondering van rash dat optrad bij 4 personen (0,6%).

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma met darunavir/ritonavir werden gemeld en die spontaan werden gemeld zijn diarree, nausea, rash, hoofdpijn en braken. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn acuut nierfalen, myocardinfarct, immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom, trombocytopenie, osteonecrose, diarree, hepatitis en pyrexie.

In de analyse na 96 weken was het veiligheidsprofiel van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij therapienaïeve personen vergelijkbaar met dat waargenomen met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij personen die al eerder waren behandeld, met uitzondering van nausea, hetgeen bij therapienaïeve personen vaker werd waargenomen. Dit betrof voornamelijk nausea met lichte intensiteit.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen zijn in tabel 2 aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentiecategorie. Binnen elke frequentiecategorie zijn de bijwerkingen aangegeven in afnemende orde van ernst. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Tabel 2 Bijwerkingen met darunavir/cobicistat bij volwassen patiënten | |
|---|---|
| **MedDRA systeem/orgaanklasse**<br>**Frequentiecategorie** | **Bijwerking** |
| *Immuunsysteemaandoeningen* | |
| vaak | (geneesmiddel)overgevoeligheid |
| soms | immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom |
| *Voedings- en stofwisselingsstoornissen* | |
| vaak | anorexie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie |
| soms | diabetes mellitus, dyslipidemie, hyperglykemie, hyperlipidemie |
| *Psychische stoornissen* | |
| vaak | abnormale dromen |
| *Zenuwstelselaandoeningen* | |
| zeer vaak | hoofdpijn |
| *Maagdarmstelselaandoeningen* | |
| zeer vaak | diarree, nausea |
| vaak | braken, abdominale pijn, abdominale distensie, dyspepsie, flatulentie |
| soms | acute pancreatitis, pancreasenzymen verhoogd |
| *Lever- en galaandoeningen* | |
| vaak | leverenzym verhoogd |
| soms | hepatitis*, cytolytische hepatitis* |
| *Huid- en onderhuidaandoeningen* | |
| zeer vaak | Rash (waaronder maculaire, maculopapulaire, papulaire, erythemateuze, jeukende rash, gegeneraliseerde rash en allergische dermatitis) |
| vaak | pruritus |
| soms | stevens-johnsonsyndroom#, angio-oedeem, urticaria |
| zelden | reactie op het geneesmiddel met eosinofilie en systemische symptomen* |
| niet bekend | toxische epidermale necrolyse*, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem* |
| *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen* | |
| vaak | myalgie |
| soms | osteonecrose* |

| | |
|---|---|
| *Nier- en urinewegaandoeningen* | |
| zelden | kristal-nefropathie*§ |
| *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen* | |
| soms | gynecomastie* |
| *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* | |
| vaak | vermoeidheid, asthenie |
| *Onderzoeken* | |
| vaak | bloedcreatinine verhoogd |

* Deze bijwerkingen zijn niet gemeld in klinisch onderzoek met darunavir/cobicistat, maar zijn opgemerkt tijdens behandeling met darunavir/ritonavir en zouden ook met darunavir/cobicistat kunnen worden verwacht.

\# Als ook gegevens uit de klinische studie van DRV/COBI/emtricitabine/tenofovir alafenamide in aanmerking worden genomen, trad stevens-johnsonsyndroom zelden op (bij 1 op de 2.551 proefpersonen), consistent met het klinisch onderzoeksprogramma met DRV/rtv (zie Ernstige huidreacties in rubriek 4.4).
§ Bijwerking waargenomen in de post-marketingsetting. Op basis van de *guideline on Summary of Product Characteristics (Revision 2, September 2009*), werd de frequentie van deze bijwerking in de post-marketingsetting vastgesteld met gebruik van de 'Regel van 3'.

Beschrijving van enkele specifieke bijwerkingen

*Rash*
Rash was in klinische studies met darunavir/ritonavir en met darunavir/cobicistat meestal licht tot matig-ernstig, trad vaak op binnen de eerste vier behandelweken en verdween bij voortzetting van de inname (zie rubriek 4.4). De *gepoolde* gegevens van een eenarmige studie waarin darunavir 800 mg eenmaal daags in combinatie met cobicistat 150 mg eenmaal daags en andere antiretrovirale middelen werd onderzocht en één arm van een studie waarin REZOLSTA 800/150 mg eenmaal daags en andere antiretrovirale middelen werden toegediend, lieten zien dat 1,9% van de patiënten met de behandeling stopte vanwege rash.

*Metabole parameters*
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

*Afwijkingen in het bewegingsapparaat*
Een toename van CPK, myalgie, myositis en, in zeldzame gevallen, rabdomyolyse, zijn gemeld bij gebruik van hiv-proteaseremmers, vooral in combinatie met NRTI's.

Gevallen van osteonecrose zijn gemeld, vooral bij patiënten met algemeen bekende risicofactoren, een gevorderde hiv-ziekte of langdurige blootstelling aan een antiretrovirale combinatietherapie (ARCT). De frequentie hiervan is niet bekend (zie rubriek 4.4).

*Immuunreconstitutie-ontstekingssyndroom*
Bij hiv-patiënten met ernstige immuundeficiëntie kan bij de start van de antiretrovirale combinatietherapie (ARCT) een ontstekingsreactie optreden tegen asymptomatische of residuele opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd; de gerapporteerde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

*Bloedingen bij hemofiliepatiënten*
Er zijn meldingen geweest van toegenomen spontane bloeding bij hemofiliepatiënten die antiretrovirale proteaseremmers kregen (zie rubriek 4.4).

*Verlaging van de geschatte creatinineklaring*
Het is aangetoond dat cobicistat de geschatte creatinineklaring vermindert door remming van tubulaire secretie van creatinine in de nieren. Een toename van serumcreatinine als gevolg van het remmende effect van cobicistat is over het algemeen niet hoger dan 0,4 mg/dl.

Het effect van cobicistat op het serumcreatinine werd onderzocht in een fase I-studie bij personen met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 80 ml/min, N = 12) en lichte tot matig-ernstige nierinsufficiëntie (eGFR: 50-79 ml/min, N = 18). De verandering van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), berekend met de Cockcroft-Gault-methode ($eGRF_{CG}$) ten opzichte van *baseline* werd bij personen met een normale nierfunctie (-9,9 ± 13,1 ml/min) en bij personen met een lichte tot matig-ernstige nierinsufficiëntie (-11,9 ± 7,0 ml/min) waargenomen binnen 7 dagen na het begin van de behandeling met cobicistat 150 mg. Deze afnames in de $eGFR_{CG}$ waren reversibel nadat cobicistat was beëindigd en hadden geen effect op de werkelijke glomerulaire filtratiesnelheid, zoals vastgesteld aan de hand van de klaring van het markergeneesmiddel iohexol.

In de eenarmige fase III-studie (GS-US-216-0130) werd een afname in de $eGFR_{CG}$ opgemerkt in week 2, waarna die stabiel bleef tot en met week 48. De gemiddelde verandering in $eGFR_{CG}$ ten opzichte van *baseline* was –9,6 ml/min in week 2 en –9,6 ml/min in week 48. In de REZOLSTA-arm van fase III-studie TMC114FD2HTX3001 was de gemiddelde verandering in de $eGFR_{CG}$ in week 48 ten opzichte van *baseline* -11,1 ml/min en de gemiddelde verandering in de $eGFR_{cystatin\ C}$ in week 48 ten opzichte van *baseline* was +2,9 ml/min/1,73 m².

Raadpleeg voor meer informatie de Samenvatting van de Productkenmerken van cobicistat.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van darunavir in combinatie met cobicistat werd in de klinische studie GS-US-216-0128 onderzocht bij adolescenten van 12 tot minder dan 18 jaar met een gewicht van minimaal 40 kg (cohort 1, N = 7), kinderen in de leeftijd van 6 tot minder dan 12 jaar met een gewicht van minimaal

25 kg tot minder dan 40 kg (cohort 2, N = 8) en kinderen in de leeftijd van ≥ 3 jaar met een gewicht van minimaal 15 kg tot minder dan 25 kg (cohort 3, N = 11), met virale suppressie. Veiligheidsanalyses van deze studie bij een beperkt aantal adolescenten en kinderen met een leeftijd van minstens 3 jaar brachten geen nieuwe veiligheidsproblemen aan het licht in vergelijking met het reeds bekende bijwerkingenprofiel bij volwassenen.

Andere bijzondere populaties

*Patiënten die eveneens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus*
Er is beperkt informatie beschikbaar over het gebruik van REZOLSTA bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met het hepatitis B- en/of het hepatitis C-virus. Van de 1.968 voorbehandelde patiënten die darunavir samen toegediend kregen met ritonavir (600/100 mg tweemaal daags), hadden 236 patiënten tevens een hepatitis B- of C-infectie. Patiënten met dergelijke co-infecties hadden zowel bij het begin van het onderzoek als na het starten met de medicatie een grotere kans op verhoogde spiegels van levertransaminase dan patiënten zonder chronische virale hepatitis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be
**Nederland**
Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

## 4.9 Overdosering

De ervaring met acute overdosering bij mensen met REZOLSTA of met darunavir, samen toegediend met cobicistat, is beperkt. Eenmalige doseringen tot 3.200 mg van darunavir alleen - als drank - en tot 1.600 mg van de tabletformulering van darunavir in combinatie met ritonavir, zijn aan gezonde vrijwilligers toegediend zonder schadelijke symptomatische effecten.

Er is geen specifiek antidotum tegen een overdosering met REZOLSTA. De behandeling van overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, inclusief opvolging van de vitale functies en de observatie van de klinische toestand van de patiënt.Aangezien darunavir en cobicistat sterk gebonden zijn aan eiwitten, is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van de werkzame stoffen.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor hiv-infectie, combinatiepreparaten; ATC-code: J05AR14.

Werkingsmechanisme

Darunavir is een inhibitor van de dimerisatie en van de katalytische activiteit van het hiv-1-protease ($K_D$ van 4,5 x $10^{-12}$ M). Het remt selectief de splitsing (*cleavage*) van door hivgecodeerde gag-pol-polyproteïnen in cellen geïnfecteerd met het virus. Zo wordt de vorming van volgroeide infectieuze viruspartikels verhinderd.

Cobicistat is een op het mechanisme gebaseerde remmer van cytochromen P450 van de CYP3A-subfamilie. Remming van CYP3A-gemedieerd metabolisme door cobicistat verhoogt de systemische blootstelling van CYP3A-substraten (zoals darunavir) die beperkte orale biologische beschikbaarheid en een korte halfwaardetijd hebben door CYP3A-afhankelijk metabolisme.

Antivirale activiteit *in vitro*

Darunavir vertoont activiteit tegen laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv-1 en laboratoriumstammen van hiv-2 in acuut geïnfecteerde T-cellijnen, humane perifere mononucleaire bloedcellen en humane monocyten/macrofagen met mediane $EC_{50}$-waarden tussen 1,2 en 8,5 nM (0,7 tot 5,0 ng/ml). Darunavir vertoont antivirale activiteit *in vitro* tegen een brede groep van primaire isolaten van hiv-1-groep M (A, B, C, D, E, F, G) en groep O, met $EC_{50}$-waarden van < 0,1 tot 4,3 nM.
Deze $EC_{50}$-waarden liggen ver onder de 50% cellulaire toxiciteitsconcentratiegrens van 87 µM tot > 100 µM.

Cobicistat heeft geen detecteerbare antivirale activiteit tegen hiv-1 en antagoneert het antivirale effect van darunavir niet.

Resistentie

De *in-vitro*-selectie van tegen darunavir resistent virus van wild type hiv-1 was een langdurig proces (> 3 jaar). De geselecteerde virussen konden niet groeien in aanwezigheid van darunavirconcentraties boven 400 nM. Virussen die onder deze omstandigheden werden geselecteerd en een verminderde gevoeligheid vertoonden voor darunavir (23-50 maal), vertoonden 2 tot 4 aminozuursubstituties in het proteasegen. De verminderde gevoeligheid voor darunavir van de virussen die bij het selectie-experiment opkwamen, kon niet worden verklaard door het optreden van deze proteasemutaties.

Darunavir bepaalt het resistentieprofiel van REZOLSTA. Cobicistat heeft geen invloed op de selectie van hiv-resistentiemutaties, aangezien het geen antivirale activiteit heeft. Het resistentieprofiel van REZOLSTA wordt ondersteund door twee fase III-studies die met darunavir/ritonavir zijn uitgevoerd bij therapienaïeve patiënten (ARTEMIS) en bij voorbehandelde patiënten (ODIN) en door de analyse van de gegevens over 48 weken uit de studie GS-US-216-130 bij therapienaïeve en bij voorbehandelde patiënten.

Er zijn lage percentages van ontwikkeling van resistent hiv-1-virus waargenomen bij ART-naïeve patiënten die voor de eerste keer met REZOLSTA of met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags in combinatie met andere ART zijn behandeld, en bij voorbehandelde patiënten zonder darunavir-RAM's die REZOLSTA of darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags in combinatie met andere ART ontvingen. Onderstaande tabel 3 toont de ontwikkeling van hiv-1-proteasemutaties en resistentie tegen hiv-proteaseremmers bij gevallen van virologisch falen op het eindpunt in de studies GS-US-216-130, ARTEMIS en ODIN.

**Tabel 3**

| | **GS-US-216-130[a]** | | **ARTEMIS[b]** | **ODIN[b]** | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Therapienaïef darunavir/ cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N = 295** | **Voorbehandeld darunavir/ cobicistat 800/150 mg eenmaal daags N = 18** | **Therapienaïef darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N = 343** | **Voorbehandeld darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N = 294** | **Voorbehandeld darunavir/ ritonavir 600/100 mg tweemaal daags N = 296** |
| Aantal personen met virologisch falen en gegevens over genotypes die bij eindpunt mutaties[c] ontwikkelden, n/N | | | | | |
| Primaire (belangrijke) PI-mutaties | 0/8 | 1/7 | 0/43 | 1/60 | 0/42 |
| PI-RAM's | 2/8 | 1/7 | 4/43 | 7/60 | 4/42 |
| Aantal personen met virologisch falen en gegevens over fenotypes die bij eindpunt resistentie tegen proteaseremmers vertoonden t.o.v. *baseline* [d], n/N | | | | | |
| Hiv-proteaseremmer | | | | | |
| 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] Virologisch falen, geselecteerd voor resistentietesten, was als volgt gedefinieerd: nooit onderdrukt: hiv-1-RNA < 1 $\log_{10}$ afname t.o.v. *baseline* en ≥ 50 kopieën/ml in week 8 (bevestigd bij het volgende bezoek); *rebound*: hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml gevolgd door een bevestigd hiv-1-RNA tot ≥ 400 kopieën/ml of bevestigd hiv-1-RNA > 1 $\log_{10}$ toename vanaf de laagste waarde; stopzettingen met hiv-1-RNA ≥ 400 kopieën/ml bij het laatste bezoek
[b] Virologisch falen op basis van TLOVR non-VF gecensureerd algoritme (hiv-1-RNA > 50 kopieën/ml)
[c] IAS-USA lijsten
[d] In GS-US-216-130 was het fenotype bij *baseline* niet beschikbaar

Kruisresistentie

Bij de gevallen van virologisch falen in de GS-US-216-130-studie werd geen kruisresistentie met andere hiv-proteaseremmers waargenomen. Zie de bovenstaande tabel voor informatie over de studies ARTEMIS en ODIN.

Klinische resultaten

Het antiretrovirale effect van REZOLSTA is te danken aan het bestanddeel darunavir. De activiteit van cobicistat als farmacokinetische versterker van darunavir is aangetoond in farmacokinetische studies. In deze farmacokinetische studies was de blootstelling aan 800 mg darunavir *geboost* met

150 mg cobicistat consistent met de blootstelling die werd waargenomen als darunavir werd *geboost* met 100 mg ritonavir. Het bestanddeel darunavir in REZOLSTA is biologisch equivalent met 800 mg darunavir eenmaal daags in combinatie met 150 mg cobicistat eenmaal daags, samen als afzonderlijke geneesmiddelen ingenomen (zie rubriek 5.2).

Het bewijs voor de werkzaamheid van REZOLSTA eenmaal daags is gebaseerd op de analyse van de gegevens over 48 weken uit studie GS-US-216-130 bij ART-naïeve en ART-voorbehandelde patiënten, studie TMC114FD2HTX3001 bij ART-naïeve patiënten, en uit twee fase III-studies - ARTEMIS en ODIN - uitgevoerd met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij respectievelijk ART-naïeve en ART-voorbehandelde patiënten.

Beschrijving van klinische studies met REZOLSTA bij volwassenen

*Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 150 mg cobicistat eenmaal daags bij ART-naïeve en ART-voorbehandelde patiënten*
GS-US-216-130 is een eenarmige, open-label, fase III-studie ter evaluatie van de farmacokinetiek, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van darunavir met cobicistat bij 313 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen patiënten (295 therapienaïef en 18 voorbehandeld). Deze patiënten ontvingen 800 mg darunavir eenmaal daags in combinatie met 150 mg cobicistat eenmaal daags met een *optimised background-regimen* (OBR) bestaande uit 2 actieve NRTI's, geselecteerd door de onderzoeker.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die aan deze studie konden deelnemen, hadden bij *screening* een genotype dat geen darunavir-RAM's vertoonde en hadden in het plasma ≥ 1.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml. Onderstaande tabel 4 toont de gegevens over de werkzaamheid uit de analyse na 48 weken uit de GS-US-216-130-studie.

**Tabel 4**

| | **GS-US-216-130** | | |
|---|---|---|---|
| ***Resultaten in week 48*** | **Therapienaïef darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N = 295** | **Voorbehandeld darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N = 18** | **Alle patiënten darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags + OBR N = 313** |
| < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml[a] | 245 (83,1%) | 8 (44,4%) | 253 (80,8%) |
| gemiddelde verandering in hiv-1-RNA log t.o.v. *baseline* ($log_{10}$ kopieën/ml) | -3,01 | -2,39 | -2,97 |
| aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b] | +174 | +102 | +170 |

[a] Registraties volgens het TLOVR-algoritme
[b] Op basis van *Last Observation Carried Forward*

*Werkzaamheid van darunavir/cobicistat in een vaste dosiscombinatie 800/150 mg eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten*
TMC114FD2HTX3001 is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie met actieve controle om de werkzaamheid en veiligheid te onderzoeken van darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide versus darunavir/cobicistat in een vaste dosiscombinatie + emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat. In de behandelarm met de vaste dosiscombinatie darunavir/cobicistat werden 363 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen therapienaïeve patiënten behandeld.

Met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die in aanmerking kwamen om aan deze studie deel te nemen, hadden ≥ 1.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml plasma. Onderstaande tabel 5 laat de werkzaamheidsgegevens na 48 weken zien van de darunavir/cobicistat-arm van de TMC114FD2HTX3001-studie.

| Tabel 5 | |
|---|---|
| | **TMC114FD2HTX3001 (darunavir/cobicistat-arm)** |
| ***Resultaten in week 48*** | **Therapienaïef<br>darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags<br>+ emtricitabine/tenofovirdisoproxilfumaraat<br>N = 363** |
| < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml[a] | 321 (88,4%) |
| virologisch falen[a] | 12 (3,3%) |
| geen virologische gegevens in het tijdsbestek van 48 weken[a] | 30 (8,3%) |
| aantal CD4+-cellen, gemiddelde verandering t.o.v. *baseline*[b] | +173,8 |

[a] Registraties volgens het Snapshot-algoritme
[b] *Non-completer* is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden worden geregistreerd met een verandering 0

Beschrijving van klinische studies met darunavir/ritonavir bij volwassenen

*Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij ART-naïeve patiënten*
Het bewijs voor werkzaamheid van darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags is gebaseerd op de analyses van de gegevens over 192 weken van de gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label fase III-studie ARTEMIS bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die nooit eerder zijn behandeld met antiretrovirale middelen, waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags wordt vergeleken met lopinavir/ritonavir 800/200 mg per dag (gegeven in een schema van tweemaal daags of eenmaal daags). Beide armen gebruikten een vastgesteld *background-regimen* dat bestaat uit tenofovirdisoproxilfumaraat 300 mg eenmaal daags en emtricitabine 200 mg eenmaal daags.

Onderstaande tabel 6 toont de gegevens over de werkzaamheid van de analyse van week 48 en week 96 uit de ARTEMIS-studie.

| Tabel 6 | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **ARTEMIS** | | | | | | |
| | **Week 48[a]** | | | **Week 96[b]** | | |
| ***Resultaten*** | **darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N = 343** | **lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N = 346** | **behandel-verschil (95%-BI van het verschil)** | **darunavir/ ritonavir 800/100 mg eenmaal daags N = 343** | **lopinavir/ ritonavir 800/200 mg per dag N = 346** | **behandel-verschil (95%-BI van het verschil)** |
| Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[c] Alle patiënten | 83,7% (287) | 78,3% (271) | 5,3% (-0,5; 11,2)[d] | 79,0% (271) | 70,8% (245) | 8,2% (1,7; 14,7)[d] |
| Met < 100.000 hiv-RNA bij *baseline* | 85,8% (194/226) | 84,5% (191/226) | 1,3% (-5,2; 7,9)[d] | 80,5% (182/226) | 75,2% (170/226) | 5,3% (-2,3; 13,0)[d] |
| Met ≥ 100.000 hiv-RNA bij *baseline* | 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] |
| Met < 200 CD4+-cellen bij *baseline* | 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] |
| Met ≥ 200 CD4+-cellen bij *baseline* | 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] |
| mediane verandering t.o.v. *baseline* in aantal CD4+-cellen (x $10^6$/l)[e] | +137 | +141 | | +171 | +188 | |

a Gegevens gebaseerd op analyses op week 48
b Gegevens gebaseerd op analyses op week 96
c Registraties volgens het TLOVR-algoritme
d Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
e *Non-completer* is registratie van falen: patiënten die de studie voortijdig beëindigden worden geregistreerd met een verandering van 0

In de analyse van week 48 werd niet-inferioriteit voor de virologische respons op de darunavir/ritonavir-behandeling aangetoond voor zowel de *intent-to-treat*-populatie (ITT) als de per-protocol-populatie (PP), waarbij niet-inferioriteit was gedefinieerd als het percentage patiënten met een plasma-hiv-1-RNA-waarde van < 50 kopieën per ml (bij de gekozen grens van 12% voor niet-inferioriteit). Deze resultaten werden in de analyses van de gegevens van week 96 in de ARTEMIS-studie bevestigd. Deze resultaten bleven behouden tot 192 weken behandeling in de ARTEMIS-studie.

*Werkzaamheid van darunavir 800 mg eenmaal daags gelijktijdig toegediend met 100 mg ritonavir eenmaal daags bij ART-voorbehandelde patiënten*
***ODIN*** is een gerandomiseerde, open-label fase III-studie waarin darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags werd vergeleken met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags bij hiv-1-geïnfecteerde, ART-voorbehandelde patiënten, waarbij testen op genotyperesistentie bij screening geen darunavir-RAM's lieten zien (d.w.z. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) en de patiënten bij screening > 1.000 hiv-1-RNA-kopieën per ml hadden. De analyse van de werkzaamheid is gebaseerd op 48 weken behandeling (zie onderstaande tabel 7). In beide armen werd een *optimised background regimen* (OBR) van ≥ 2 NRTI's gebruikt.

| Tabel 7 | | | |
|---|---|---|---|
| **ODIN** | | | |
| | **Week 48** | | |
| ***Resultaten*** | **darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags + OBR N = 294** | **darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags + OBR N = 296** | **verschil tussen behandelingen (95%-BI van het verschil)** |
| Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml[a] | 72,1% (212) | 70,9% (210) | 1,2% (-6,1; 8,5)[b] |
| Hiv-1-RNA bij *baseline* (kopieën/ml)<br>< 100.000<br>≥ 100.000 | <br>77,6% (198/255)<br>35,9% (14/39) | <br>73,2% (194/265)<br>51,6% (16/31) | <br>4,4% (-3,0; 11,9)<br>-15,7% (-39,2; 7,7) |
| Aantal CD4+-cellen bij *baseline* (x $10^6$/l)<br>≥ 100<br>< 100 | <br>75,1% (184/245)<br>57,1% (28/49) | <br>72,5% (187/258)<br>60,5% (23/38) | <br>2,6% (-5,1; 10,3)<br>-3,4% (-24,5; 17,8) |
| Hiv-1-stam<br>Type B<br>Type AE<br>Type C<br>Overig[c] | <br>70,4% (126/179)<br>90,5% (38/42)<br>72,7% (32/44)<br>55,2% (16/29) | <br>64,3% (128/199)<br>91,2% (31/34)<br>78,8% (26/33)<br>83,3% (25/30) | <br>6,1% (-3,4; 15,6)<br>-0,7% (-14,0; 12,6)<br>-6,1% (-2,6; 13,7)<br>-28,2% (-51,0; -5,3) |
| Gemiddelde verandering in aantal CD4+-cellen t.o.v. *baseline* (x $10^6$/l)[e] | +108 | +112 | -5[d] (-25; 16) |

a Registraties volgens het TLOVR-algoritme
b Gebaseerd op een normale benadering van het verschil in % respons
c Stammen A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF en CRF06_CPX
d Verschil in gemiddelden
e Op basis van *Last Observation Carried Forward*

Na 48 weken bleek de virologische respons, uitgedrukt in het percentage patiënten met < 50 hiv-1-RNA-kopieën per ml plasma, bij een behandeling met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags niet inferieur te zijn (bij de vooraf vastgestelde 12%-grens voor niet-inferioriteit) in vergelijking met darunavir/ritonavir 600/100 mg tweemaal daags, zowel voor de ITT- als voor de PP-populaties.

REZOLSTA dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een of meer mutaties die met darunavir-resistentie zijn geassocieerd (DRV-RAM's) of met ≥ 100.000 hiv-1-RNA-kopieën/ml of met < 100 x $10^6$ CD4+-cellen/l (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten met andere hiv-1-stammen dan B.

Pediatrische patiënten

Beschrijving van een klinische studie met darunavir/cobicistat bij adolescenten en kinderen

De farmacokinetiek, veiligheid en antivirale activiteit van darunavir en cobicistat, in de doseringen en formuleringen die als afzonderlijke middelen zijn goedgekeurd en in combinatie met andere antiretrovirale middelen, werd beoordeeld in een open-labelstudie (GS-US-216-0128) bij met hiv-1 geïnfecteerde pediatrische patiënten met virale suppressie. Adolescente deelnemers in de leeftijd van 12 tot minder dan 18 jaar oud, met een gewicht van minimaal 40 kg (cohort 1, N = 7), kregen eenmaal daags darunavir 800 mg en cobicistat 150 mg (toegediend als afzonderlijke tabletten) en ten minste 2 NRTI's. Kinderen in de leeftijd van 6 tot minder dan 12 jaar oud en met een gewicht van minimaal 25 kg (cohort 2, N = 8) kregen eenmaal daags darunavir (600, 675 of 800 mg, afhankelijk van het lichaamsgewicht) en cobicistat 150 mg (toegediend als afzonderlijke tabletten) en ten minste 2 NRTI's. Kinderen in de leeftijd van 3 jaar en ouder met een gewicht van 15 kg tot < 25 kg (cohort 3, N = 11) kregen 600 mg darunavir en 90 mg cobicistat (toegediend als afzonderlijke formuleringen) samen met de combinatie van F/TAF in een dosis van 120/15 mg eenmaal daags toegediend.

Onderstaande tabel 8 toont voor deze cohorten de belangrijkste eindpunten die verband houden met antivirale activiteit.

| Tabel 8 Virologische resultaten bij ART-voorbehandelde kinderen en adolescenten met virale suppressie in week 48 | | | |
|---|---|---|---|
| **GS-US-216-0128** | | | |
| **Resultaten in week 48** | **Cohort 1 Darunavir/cobicistat + ten minste 2 NRTI's (N = 7)** | **Cohort 2 Darunavir/cobicistat + ten minste 2 NRTI's (N = 8)** | **Cohort 3 Darunavir/cobicistat + F/TAF (N = 11)** |
| < 50 hiv-1-RNA-kopieën/ml volgens FDA-*snapshot* benadering | 85,7% (6) | 100% (8) | 90,9% (10) |
| percentage CD4+, mediane verandering t.o.v. *baseline*[a] | -6,1% | 0,75% | 1,5% |
| aantal CD4+-cellen, mediane verandering t.o.v. *baseline*[a] | -342 cellen/mm³ | -20 cellen/mm³ | 34 cellen/mm³ |

[a] Geen registratie (gegevens van waarnemingen).

Beschrijving van klinische studies met darunavir/ritonavir bij adolescenten en kinderen

Eenmaal daags darunavir *geboost* met ritonavir, gebruikt samen met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van hiv-1 bij adolescenten en kinderen in de leeftijd van ≥ 3 jaar en met een gewicht van ≥ 15 kg, werd goedgekeurd op basis van gegevens uit de studies TMC114-C230 (DIONE) en TMC114-C228 (ARIEL), ondersteund door op modellen gebaseerde farmacokinetische simulaties, geëxtrapoleerde werkzaamheidsgegevens bij volwassenen en het vastgestelde veiligheidsprofiel van tweemaal daags darunavir/ritonavir bij pediatrische patiënten.

In studie TMC114-C230 (DIONE) kregen ART-naïeve adolescenten met een gewicht van ≥ 40 kg (N = 12) eenmaal daags darunavir 800 mg samen met ritonavir en andere antiretrovirale middelen. In studie TMC114-C228 (ARIEL) werden ART-voorbehandelde kinderen in de leeftijd van 3 tot < 6 jaar en met een gewicht van 10 tot < 20 kg (N = 21) op basis van een op gewicht gebaseerd tweemaal daags doseringsschema geëvalueerd. In een farmacokinetische deelstudie van ARIEL werd de blootstelling aan DRV/ritonavir beoordeeld bij 10 kinderen die ofwel 40 mg/kg (lichaamsgewicht < 15 kg) of 600 mg (lichaamsgewicht ≥ 15 kg) darunavir kregen samen met ritonavir en andere antiretrovirale middelen.

Uitgebreide studieresultaten staan vermeld in de productinformatie van PREZISTA.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In een studie naar de biologische beschikbaarheid bij gezonde personen bleek de blootstelling aan darunavir met REZOLSTA en met darunavir/ritonavir 800/100 mg eenmaal daags bij *steady state* en in gevoede toestand vergelijkbaar te zijn.
De biologische equivalentie van REZOLSTA en darunavir/cobicistat gelijktijdig als afzonderlijke middelen toegediend, werd voor 800/150 mg vastgesteld bij gezonde personen in gevoede en in nuchtere toestand en voor 675/150 mg bij gezonde personen in gevoede toestand. De biologische equivalentie voor darunavir werd aangetoond tussen REZOLSTA 600/90 mg darunavir/cobicistat dispergeerbare tablet en darunavir suspensie (100 mg/ml) in een dosis van 600 mg gelijktijdig toegediend met cobicistat 90 mg als afzonderlijke eenheden bij gezonde volwassenen in gevoede toestand.

Absorptie

*Darunavir*
De absolute orale biologische beschikbaarheid van een eenmalige dosis van 600 mg darunavir alleen is ongeveer 37%.

Darunavir werd na orale toediening van REZOLSTA bij gezonde vrijwilligers snel geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie van darunavir in aanwezigheid van cobicistat wordt over het algemeen binnen 3 tot 4,5 uur bereikt. Na orale toediening van REZOLSTA aan gezonde vrijwilligers werden maximale plasmaconcentraties van cobicistat 2 tot 5 uur na inname waargenomen.

Bij toediening met voedsel is de relatieve blootstelling aan darunavir 1,7 maal verhoogd ten opzichte van inname zonder voedsel. Daarom dienen REZOLSTA-tabletten te worden ingenomen met voedsel. Het type voedsel heeft geen invloed op de blootstelling aan REZOLSTA.

Distributie

*Darunavir*
Darunavir is voor ongeveer 95% aan plasma-eiwitten gebonden. Darunavir bindt hoofdzakelijk aan $\alpha_1$-zuur glycoproteïne in het plasma.
Na intraveneuze toediening was het verdelingsvolume van darunavir alleen 88,1 ± 59,0 l (gemiddelde ± SD). Dit nam toe tot 131 ± 49,9 l (gemiddelde ± SD) in aanwezigheid van 100 mg ritonavir tweemaal daags.

*Cobicistat*
Cobicistat is voor 97-98% gebonden aan humane plasma-eiwitten en de gemiddelde verhouding van de geneesmiddelconcentratie in plasma ten

opzichte van die in bloed bedroeg ongeveer 2.

Biotransformatie

*Darunavir*
*In-vitro*-onderzoeken met humane levermicrosomen (HLM's) wijzen erop dat darunavir hoofdzakelijk via oxidatie wordt gemetaboliseerd. Darunavir wordt sterk gemetaboliseerd door het CYP-systeem in de lever en bijna uitsluitend door het isozym CYP3A4. Een onderzoek met $^{14}$C-darunavir bij gezonde vrijwilligers toonde aan dat de meeste radioactiviteit in het plasma na een eenmalige dosis van 400/100 mg darunavir met ritonavir afkomstig was van de oorspronkelijk toegediende werkzame stof. Ten minste 3 oxidatieve metabolieten van darunavir zijn bij mensen geïdentificeerd; ze vertoonden alle een minstens 10 keer lagere activiteit dan die van darunavir ten opzichte van wildtype-hiv.

*Cobicistat*
Cobicistat wordt gemetaboliseerd via CYP3A- (de belangrijkste) en CYP2D6-gemedieerde (de minder belangrijke) oxidatie en ondergaat geen glucuronidatie. Na orale toediening van $^{14}$C-cobicistat bestond 99% van de circulerende radioactiviteit in plasma uit onveranderd cobicistat. Lage concentraties van metabolieten worden waargenomen in urine en feces; deze dragen niet bij aan de remmende werking van cobicistat op CYP3A.

Eliminatie

*Darunavir*
Na een dosis van 400/100 mg $^{14}$C-darunavir met ritonavir kon ongeveer 79,5% en 13,9% van de toegediende dosis van $^{14}$C-darunavir worden teruggevonden in respectievelijk feces en urine. Ongeveer 41,2% en 7,7% van de toegediende dosis darunavir werd onveranderd uitgescheiden in respectievelijk feces en urine. De terminale eliminatiehalfwaardetijd van darunavir was ongeveer 15 uur bij combinatie met ritonavir.
De intraveneuze klaring van darunavir alleen (150 mg) en in aanwezigheid van een lage dosis ritonavir was respectievelijk 32,8 l/uur en 5,9 l/uur.

*Cobicistat*
Na orale toediening van $^{14}$C-cobicistat werd 86% en 8,2% van de dosis teruggevonden in respectievelijk feces en urine. De mediane terminale plasmahalfwaardetijd van cobicistat na toediening van REZOLSTA bedraagt ongeveer 3-4 uur.

Speciale populaties

*Pediatrische patiënten*
Farmacokinetische gegevens, uit studies GS-US-216-0130 bij volwassenen en GS-US-216-0128 bij pediatrische patiënten, bij *steady state* na eenmaaldaagse dosering van DRV/COBI als afzonderlijke tabletten duiden erop dat de blootstelling aan darunavir en cobicistat vergelijkbaar was tussen volwassenen (N = 60) en adolescenten met een gewicht ≥ 40 kg (N = 7). Bij kinderen met een gewicht van minimaal 25 kg (N = 8) was de gemiddelde blootstelling aan darunavir vergelijkbaar met die bij volwassenen en adolescenten, en de gemiddelde blootstelling aan cobicistat was in het algemeen hoger (ongeveer tweemaal). Ook de gemiddelde blootstelling aan darunavir en cobicistat bij kinderen met een gewicht van 15 kg tot < 25 kg (N = 11) was in het algemeen hoger (ongeveer tweemaal) dan de gemiddelde blootstelling die bij volwassenen en adolescenten werd bereikt (zie tabel 9).

| **Tabel 9 Samenvatting van farmacokinetische parameters van darunavir (DRV) en cobicistat (COBI) bij *steady state* na eenmaaldaagse dosering in studies GS-US-216-0130 (volwassenen) en GS-US-216-0128 (pediatrie)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **GS-US-216-0130** | **GS-US-216-0128** | | |
| **Studie/Populatie** | **Volwassenen met hiv-1 DRV 800 mg/ COBI 150 mg als afzonderlijke middelen Gemiddelde (%VC)** | **Cohort 1 Deel A adolescenten met hiv-1 van ≥ 12 tot < 18 jaar met een gewicht van ≥ 40 kg DRV 800 mg/ COBI 150 mg als afzonderlijke middelen Gemiddelde (%VC)** | **Cohort 2 kinderen met hiv-1 van ≥ 6 tot < 12 jaar met een gewicht van ≥ 25 tot < 40 kg DRV 675 mg/ COBI 150 mg als afzonderlijke middelen Gemiddelde (%VC)** | **Cohort 3 kinderen met hiv-1 van ≥ 3 jaar met een gewicht van ≥ 15 tot < 25 kg DRV 600 mg/ COBI 90 mg als afzonderlijke middelen Gemiddelde (%VC)** |
| **DRV** | | | | |
| **N**<br>**$AUC_{0-24h}$ (ng.h/ml)**<br>**$C_{max}$ (ng/ml)**<br>**$C_{0h}$ (ng/ml)** | 60<br>81.646 (32,2)[a, b]<br>7.663 (25,1)<br>1.311 (74,0)[b] | 7<br>80.877 (29,5)[a]<br>7.506 (21,7)<br>1.087 (91,6) | 8<br>92.052 (18,7)[c]<br>-<br>1.345 (42,3)[c] | 11<br>160.534 (54,0)<br>15.025 (38,4)<br>3.772 (92,1) |
| **COBI** | | | | |
| **N**<br>**$AUC_{0-24h}$ (ng.h/ml)[a]**<br>**$C_{max}$ (ng/ml)**<br>**$C_{0h}$ (ng/ml)** | 60<br>7.596 (48,1)[b]<br>991 (33,4)<br>33 (289,4)[b] | 7<br>8.741 (34,9)<br>1.116 (20,0)<br>28 (157,2) | 7<br>16.103 (35,0)[d]<br>1.510 (21,9)<br>86 (95,9)[d] | 11<br>16.071 (46,9)<br>2.077 (36,0)<br>63,8 (138,6) |

%VC = variatiecoëfficient; N = aantal deelnemers; $AUC_{0-24h}$ = *area under the concentration-time curve* over een doseringsinterval van 24 uur bij *steady state*; $C_{max}$ = maximale plasmaconcentratie; $C_{0h}$ = pre-dosis plasmaconcentratie; COBI = cobicistat; DRV = darunavir; hiv-1 = humaan immunodeficiëntievirus type 1.

[a] Verzameld als $AUC_{0h}$: de concentratie bij pre-dosis (0 uur) werd gebruikt als surrogaat voor de concentratie bij 24 uur met het doel de $AUC_{0-24h}$ in te schatten

[b] N = 59

[c] Afgeleid van populatiefarmacokinetische modellering

[d] N = 5

*Oudere personen*

*Darunavir*

Er is beperkt informatie beschikbaar over deze populatie. Farmacokinetische populatieanalyse van hiv-patiënten wees uit dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk verschilt binnen de onderzochte leeftijdsgroep (18 tot 75 jaar) (N = 12, leeftijd ≥ 65 jaar) (zie rubriek 4.4). Er waren echter slechts in beperkte mate gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 65 jaar.

*Cobicistat*

De farmacokinetiek van cobicistat is niet volledig beoordeeld bij oudere personen (65 jaar en ouder).

*Geslacht*

*Darunavir*

Farmacokinetische populatieanalyse wees op een iets hogere blootstelling aan darunavir (16,8%) bij vrouwelijke hiv-patiënten in vergelijking met mannen. Dit verschil is niet klinisch relevant.

*Cobicistat*

Er is voor cobicistat geen klinisch relevant farmacokinetisch verschil met betrekking tot het geslacht vastgesteld.

*Nierinsufficiëntie*

REZOLSTA is niet onderzocht bij patiënten met nierinsufficiëntie.

*Darunavir*

Resultaten van een massabalansonderzoek met $^{14}C$-darunavir met ritonavir toonde aan dat ongeveer 7,7% van de toegediende dosis van darunavir onveranderd wordt uitgescheiden in de urine.

Hoewel darunavir niet is bestudeerd bij patiënten met nierinsufficiëntie, toonde een farmacokinetische analyse van de populatie aan dat de farmacokinetiek van darunavir niet aanzienlijk werd veranderd bij hiv-patiënten met matig-ernstige nierinsufficiëntie (CrCl tussen 30 en 60 ml/min, N = 20) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

*Cobicistat*

Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met hiv-1 geïnfecteerde personen met ernstige nierfunctiestoornis (geschatte creatinineklaring lager dan 30 ml/min). Er zijn geen betekenisvolle verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met ernstige nierinsufficiëntie en gezonde proefpersonen, wat overeenstemt met een lage renale klaring van cobicistat.

*Leverinsufficiëntie*

REZOLSTA is niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

*Darunavir*
Darunavir wordt voornamelijk gemetaboliseerd en geëlimineerd door de lever. In een onderzoek met meerdere doseringen met darunavir/ritonavir (600/100 mg) tweemaal daags, werd aangetoond dat de totale plasmaconcentraties van darunavir bij deelnemers met lichte (Child-Pugh-klasse A, N = 8) en matig-ernstige (Child-Pugh-klasse B, N = 8) leverinsufficiëntie vergelijkbaar waren met die bij gezonde vrijwilligers. De plasmaconcentraties van ongebonden darunavir lagen echter respectievelijk ongeveer 55% (Child-Pugh-klasse A) en 100% (Child-Pugh-klasse B) hoger. De klinische betekenis van deze toename is niet bekend. Darunavir/ritonavir moet bij dergelijke patiënten dan ook met voorzichtigheid worden gebruikt. Het effect van ernstige leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van darunavir is niet onderzocht (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 4.4).

*Cobicistat*
Cobicistat wordt voornamelijk door de lever gemetaboliseerd en geëlimineerd. Er is een onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van cobicistat bij niet met hiv-1 geïnfecteerde personen met matig-ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B). Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van cobicistat tussen personen met matig-ernstige leverfunctiestoornis en gezonde proefpersonen. Er is geen dosisaanpassing van REZOLSTA noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) op de farmacokinetiek van cobicistat is niet onderzocht.

*Gelijktijdige infectie met het hepatitis B en/of hepatitis C-virus*
Er waren onvoldoende farmacokinetische gegevens in de klinische studies om het effect van infectie met het hepatitis B- en/of C-virus op de farmacokinetiek van darunavir en cobicistat vast te stellen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

*Zwangerschap en postpartum*
Behandeling met darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags tijdens de zwangerschap resulteert in een lage blootstelling aan darunavir. Bij vrouwen die REZOLSTA kregen tijdens het tweede zwangerschapstrimester, waren de gemiddelde intra-individuele waarden voor de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ van totaal darunavir respectievelijk 49%, 56% en 92% lager dan postpartum; tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de waarden voor de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ van totaal darunavir respectievelijk 37%, 50% en 89% lager dan postpartum. De ongebonden fractie was ook substantieel afgenomen, met onder andere een daling van de $C_{min}$-spiegels met ongeveer 90%. De hoofdoorzaak van deze lage blootstellingen is een duidelijke daling van de blootstelling aan cobicistat als gevolg van met zwangerschap gepaard gaande enzyminductie (zie tabel 10).

**Tabel 10 Farmacokinetische resultaten van totaal darunavir na toediening van darunavir/cobicistat 800/150 mg eenmaal daags als onderdeel van een antiretroviraal regime tijdens het tweede zwangerschapstrimester, het derde zwangerschapstrimester en postpartum**

| **Farmacokinetiek van totaal darunavir** (gemiddelde ± SD) | **Tweede zwangerschapstrimester (N = 7)** | **Derde zwangerschapstrimester (N = 6)** | **Postpartum (6–12 weken) (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 |

De blootstelling aan cobicistat was lager tijdens de zwangerschap, wat mogelijk kan leiden tot een sub-optimale *boostende* werking van darunavir. Tijdens het tweede zwangerschapstrimester waren de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ van cobicistat respectievelijk 50%, 63% en 83% lager dan postpartum. Tijdens het derde zwangerschapstrimester waren de $C_{max}$, $AUC_{24h}$ en $C_{min}$ van cobicistat respectievelijk 27%, 49% en 83% lager dan postpartum.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Darunavir

Toxicologische onderzoeken bij dieren met blootstelling tot klinisch werkzame concentraties werden met darunavir alleen uitgevoerd bij muizen, ratten en honden en in combinatie met ritonavir bij ratten en honden.

In toxicologische onderzoeken met herhaalde toediening bij muizen, ratten en honden werd er slechts een beperkt effect waargenomen van de behandeling met darunavir. Bij knaagdieren waren de doelorganen het hematopoëtisch systeem, het bloedstollingssysteem, de lever en de schildklier. Een variabele maar beperkte daling van de rodebloedcelparameters werd waargenomen, samen met stijgingen in de geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Veranderingen werden waargenomen in de lever (hypertrofie van de hepatocyten, vacuolevorming, verhoogde leverenzymen) en in de schildklier (hypertrofie van de follikels). Bij de rat leidde de combinatie darunavir met ritonavir tot een lichte toename van het effect op de parameters van rode bloedcellen, de lever en de schildklier en tot een verhoogde incidentie van fibrose in de eilandjes in de pancreas (alleen bij mannetjesratten) in vergelijking met behandeling met darunavir alleen. Bij honden werden er geen belangrijke aanwijzingen voor toxiciteit of doelorganen gevonden bij blootstellingen equivalent aan een klinische blootstelling bij de aanbevolen dosis.

In een onderzoek bij ratten nam het aantal corpora lutea en het aantal innestelingen af als er sprake was van toxiciteit bij het moederdier. Verder waren er geen effecten op het paargedrag of de vruchtbaarheid met darunavir tot 1.000 mg/kg/dag en de blootstellingsconcentraties onder die (AUC - 0,5 maal) bij mensen bij de klinisch aanbevolen dosis. Voor dezelfde doseringen was er bij ratten en konijnen geen teratogeniciteit met darunavir alleen, en bij combinatie met ritonavir ook niet bij muizen. De blootstellingsconcentraties waren lager dan die met de aanbevolen klinische dosis voor mensen. In een evaluatie van pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte darunavir, met en zonder ritonavir, een voorbijgaande daling van de toename van het lichaamsgewicht van de nakomelingen vóór het spenen en er was een lichte vertraging in het opengaan van de ogen en de oren. Darunavir in combinatie met ritonavir veroorzaakte een vermindering in het aantal jongen die op de 15$^{e}$ dag van de lactatieperiode een schrikrespons vertoonden en een verlaagde overleving van de jongen tijdens de lactatie. Deze effecten kunnen secundair zijn aan de blootstelling van de jongen aan de werkzame stof via de melk en/of aan de toxiciteit voor het moederdier. Het functioneren na spenen werd niet beïnvloed door gebruik van darunavir alleen of in combinatie met ritonavir. Bij juveniele ratten waaraan tot op dag 23-26 darunavir werd toegediend, werd een verhoogde sterfte waargenomen, met convulsies bij sommige dieren. De blootstelling in plasma, lever en hersenen lag aanzienlijk hoger dan bij volwassen ratten na toedienen van vergelijkbare doses in mg/kg tussen dag 5 en dag 11 van hun leven. Na dag 23 van hun leven was de blootstelling vergelijkbaar met deze bij volwassen ratten. De verhoogde blootstelling was waarschijnlijk ten minste gedeeltelijk te wijten aan de immaturiteit van de geneesmiddelmetaboliserende enzymen in jongere dieren. Er werd geen behandelingsgerelateerde mortaliteit waargenomen bij juveniele ratten bij toediening van 1.000 mg/kg darunavir (enkele dosis) op dag 26 van hun leven of 500 mg/kg (herhaalde dosering) van dag 23 tot dag 50 van hun leven, en de blootstellingen en het toxiciteitsprofiel waren vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassen ratten.

Vanwege onzekerheden over de ontwikkelingssnelheid van de menselijke bloed-hersenbarrière en leverenzymen, mag REZOLSTA niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 3 jaar.

Darunavir werd op carcinogene eigenschappen beoordeeld door middel van orale toediening per maagsonde aan muizen en ratten gedurende periodes tot 104 weken. Aan muizen werden dagelijkse doseringen van 150, 450 en 1.000 mg/kg toegediend en aan ratten doseringen van 50, 150 en 500 mg/kg. Bij mannelijke en vrouwelijke dieren van beide soorten werden dosisgerelateerde toenamen van de incidenties van hepatocellulaire adenomen en carcinomen waargenomen. Bij mannelijke ratten werden folliculaire celadenomen van de schildklier waargenomen. De toediening van darunavir leidde niet tot een statistisch significante toename van de incidentie van andere goedaardige of kwaadaardige neoplasieën bij muizen of ratten. De waargenomen hepatocellulaire tumoren en schildkliertumoren bij knaagdieren worden geacht slechts een beperkte relevantie voor de mens te hebben. Herhaalde toediening van darunavir aan ratten leidde tot inductie van microsomale leverenzymen en tot een toegenomen eliminatie van schildklierhormoon, waardoor ratten – maar niet mensen – vatbaarder zijn voor schildkliertumoren. Bij de hoogste onderzochte doseringen was de systemische blootstelling (op basis van de AUC) aan darunavir, bij gelijktijdige toediening met ritonavir, tussen 0,4 en 0,7 keer zo hoog (muizen) en tussen 0,7 en 1 keer zo hoog (ratten) ten opzichte van de waarden gezien bij de mens bij de aanbevolen therapeutische doses.

Na toediening van darunavir gedurende 2 jaar met een blootstelling gelijk aan of lager dan de blootstelling bij de mens, werden veranderingen van de nieren waargenomen bij muizen (nefrose) en bij ratten (chronische progressieve nefropathie).

Darunavir was niet mutageen of genotoxisch in een reeks van *in vitro* en *in vivo* tests waaronder de bacteriële reverse mutatie (Ames-test), chromosomale afwijking bij humane lymfocyten en de *in-vivo*-micronucleustest bij muizen.

Cobicistat

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er werden geen teratogene effecten waargenomen in onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. Bij ratten traden veranderingen in ossificatie van de wervelkolom en sternebrae van foetussen op bij een dosis die significante toxiciteit bij het moederdier teweegbracht.

*Ex-vivo*-onderzoek bij konijnen en *in-vivo*-onderzoek bij honden wijst erop dat cobicistat een laag potentieel heeft voor QT-verlenging en mogelijk het PR-interval iets kan verlengen en de linkerventrikelfunctie kan verminderen bij gemiddelde concentraties die ten minste 10 maal zo hoog zijn als de humane blootstelling bij de aanbevolen dagdosis van 150 mg.

Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit van cobicistat bij ratten duidde op tumorigeen potentieel, specifiek voor deze diersoort, dat als niet relevant wordt beschouwd voor de mens. Een langetermijnonderzoek naar de carcinogeniteit bij muizen toonde geen carcinogeen potentieel aan.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletten
Tabletkern

Watervrij colloïdaal silica (E551)
Cellulose, microkristallijn (E460(i))
Crospovidon
Hypromellose
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling van de tablet

Macrogol/polyethyleenglycol (E1209)
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletten
Tabletkern

Watervrij colloïdaal silica (E551)
Cellulose, microkristallijn (E460(i))
Croscarmellose natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Filmomhulling van de tablet

Macrogol/polyethyleenglycol (E1209)
Polyvinylalcohol – gedeeltelijk gehydrolyseerd (E1203)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmomhulde tabletten
3 jaar
6 weken na opening van de fles.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmomhulde tabletten
3 jaar
8 weken na opening van de fles.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een inhoud van 30 tabletten, met een kindveilige dop van polypropyleen (PP) met verzegelde sluiting.
Verpakkingen met 1 fles.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Witte fles van hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) met een inhoud van 30 tabletten, met een kindveilige dop van polypropyleen (PP) met verzegelde sluiting.
Verpakkingen met 1 fles.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

800 mg/150 mg REZOLSTA: EU/1/14/967/001
675 mg/150 mg REZOLSTA: EU/1/14/967/002

## 9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2014
Datum van laatste verlenging: 31 juli 2019

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

27/08/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (https://www.ema.europa.eu).