

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

REZOLSTA 800 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα) και 150 mg κομπισιστάτης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ ωοειδές δισκίο 23 mm x 11,5 mm, που έχει εγχάραξη «800» στη μία πλευρά και «TG» στην άλλη πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το REZOLSTA ενδείκνυται, σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, για τη θεραπεία της λοίμωξης από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου-1 (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους (ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg).

Ο γονοτυπικός έλεγχος θα πρέπει να κατευθύνει τη χρήση του REZOLSTA (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει από επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης HIV.

#### Δοσολογία

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg, είναι ένα δισκίο λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή.

#### *Ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία*

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο REZOLSTA μία φορά την ημέρα, λαμβανόμενο μαζί με τροφή.

#### *Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία*

Ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο REZOLSTA λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά χωρίς μεταλλάξεις που σχετίζονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs)\* και οι οποίοι έχουν HIV-1 RNA στο πλάσμα < 100.000 αντίγραφα/ml και αριθμό CD4+ κυττάρων  $\geq 100$  κύτταρα x  $10^6/l$  (βλέπε παράγραφο 4.1).

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

Σε όλους τους άλλους ασθενείς που έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) ή εάν ο γονοτυπικός έλεγχος HIV-1 δεν είναι διαθέσιμος, η χρήση του REZOLSTA δεν είναι κατάλληλη και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα άλλο αντιρετροϊκό σχήμα. Αναφερθείτε στην

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος των άλλων αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία.

#### *Συμβουλές σε περίπτωση παράλειψης δόσεων*

Σε περίπτωση που το REZOLSTA δεν ληφθεί μέσα σε 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να λάβουν τη συνταγογραφούμενη δόση του REZOLSTA με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν αυτό διαπιστώθηκε αργότερα από 12 ώρες από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται, η δόση αυτή δεν πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα.

Σε περίπτωση που ο ασθενής κάνει εμετό εντός 4 ωρών από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί άλλη μία δόση του REZOLSTA μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν ο ασθενής κάνει εμετό σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 ωρών μετά τη λήψη του φαρμάκου, δεν χρειάζεται να λάβει άλλη δόση του REZOLSTA έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Σε αυτό τον πληθυσμό είναι διαθέσιμη περιορισμένη πληροφόρηση και για το λόγο αυτό, το REZOLSTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα αναφορικά με τη χρήση του REZOLSTA σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το ηπατικό σύστημα. Ανεξάρτητες δοκιμές της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και της κομπισιστάτης προτείνουν ότι δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ή μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, το REZOLSTA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση της δαρουναβίρης ή της κομπισιστάτης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μια αύξηση της έκθεσης σε δαρουναβίρη και/ή σε κομπισιστάτη και σε μία επιδείνωση του προφίλ ασφαλείας. Έτσι, το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Έχει δείχθει ότι η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης. Το REZOLSTA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min, εάν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των συγχρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, δισπροξιλική τενοφορίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διπιβαλική αδεφοβίρη) βάσει της κάθαρσης της κρεατινίνης (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Βάσει της πολύ περιορισμένης νεφρικής απομάκρυνσης της κομπισιστάτης και της δαρουναβίρης, δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης του REZOLSTA για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Η δαρουναβίρη, η κομπισιστάτη ή ο συνδυασμός των δύο δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς υπό αιμοδιάλυση και συνεπώς δεν μπορούν να δοθούν συστάσεις για αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του REZOLSTA σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 11 ετών, ή με σωματικό βάρος < 40 kg, δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών για λόγους ασφάλειας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.3).

### *Κύηση και μετά τον τοκετό*

Η θεραπεία με REZOLSTA κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Ως εκ τούτου, η θεραπεία με REZOLSTA δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REZOLSTA θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη.

### Τρόπος χορήγησης

#### *Από στόματος χρήση*

Για να διασφαλιστεί η χορήγηση ολόκληρης της δόσης τόσο της δαρουναβίρης όσο και της κομπισιστάτης, το δισκίο θα πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Για τους ασθενείς που αδυνατούν να καταπιούν ολόκληρο το δισκίο, το REZOLSTA μπορεί να κοπεί σε δύο κομμάτια με χρήση κόφτη δισκίων και θα πρέπει να ληφθεί ολόκληρη η δόση αμέσως μετά την κοπή. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να λαμβάνουν το REZOLSTA εντός 30 λεπτών μετά από την ολοκλήρωση ενός γεύματος (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή (Child-Pugh Κατηγορία C) ηπατική δυσλειτουργία.

Συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται παρακάτω λόγω δυνητικής απώλειας της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.5):

- καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη
- ριφαμπικίνη
- λοπιναβίρη/ριτοναβίρη
- υπερικό/βαλσαμόχορτο (*Hypericum perforatum*).

Συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα όπως αυτά τα προϊόντα που αναφέρονται παρακάτω λόγω δυνητικών σοβαρών και/ή απειλητικών για τη ζωή ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.5):

- αλφουζοσίνη
- αμιοδαρόνη, βεπριδύλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη
- αστεμιζόλη, τερφεναδίνη
- κολχικίνη, όταν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.5)
- ριφαμπικίνη
- παράγωγα εργοταμίνης (π.χ. διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργονοβίνη)
- σιζαπρίδη
- δαποξετίνη
- δομπεριδόνη
- ναλοξεγκόλη
- λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη, σερτινδόλη (βλέπε παράγραφο 4.5)
- ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη
- τριαζολάμη, μιδαζολάμη χορηγούμενη από στόματος (για προφύλαξη αναφορικά με την παρεντερικά χορηγούμενη μιδαζολάμη, βλέπε παράγραφο 4.5)
- σιλντεναφίλη - όταν χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, αβαναφίλη
- σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη και λομιταπίδη (βλέπε παράγραφο 4.5)

- τικαγρελόρη.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται τακτική αξιολόγηση της ιολογικής ανταπόκρισης. Σε συνθήκες έλλειψης ή απώλειας της ιολογικής ανταπόκρισης, πρέπει να γίνεται έλεγχος για ανάπτυξη ανοχής.

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Αυτή η πρωτεϊνική δέσμευση εξαρτάται από τη συγκέντρωση που είναι ενδεικτική για κορεσμό της δέσμευσης. Για το λόγο αυτό, δεν μπορεί να αποκλειστεί πρωτεϊνική εκτόπιση φαρμακευτικών προϊόντων που δεσμεύονται ισχυρά με την α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (βλέπε παράγραφο 4.5).

##### Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία

Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με θεραπεία με μία ή περισσότερες DRV-RAMs ή με HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων  $< 100$  κύτταρα  $\times 10^6/l$  (βλέπε παράγραφο 4.2).

Συνδυασμοί με βέλτιστη αγωγή υποβάθρου (OBRs) εκτός από  $\geq 2$  NRTI δεν έχουν μελετηθεί στον πληθυσμό αυτό. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με άλλους κλάδους HIV-1 εκτός από B (βλέπε παράγραφο 5.1).

##### Κύηση

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη, με περίπου κατά 90% μείωση των επιπέδων C<sub>min</sub> (βλ. παράγραφο 5.2). Τα επίπεδα της κομπισιστάτης μειώνονται και ενδέχεται να μην παρέχουν επαρκή ενίσχυση. Η σημαντική μείωση της έκθεσης στη δαρουναβίρη μπορεί να οδηγήσει σε ιολογική αποτυχία και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της λοίμωξης HIV από τη μητέρα στο παιδί. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με REZOLSTA δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REZOLSTA θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.6). Ως εναλλακτικό σχήμα μπορεί να θεωρηθεί η χορήγηση δαρουναβίρης με χαμηλή δόση ριτοναβίρης.

##### Ηλικιωμένοι

Επειδή υπάρχουν περιορισμένες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του REZOLSTA σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, πρέπει να δίνεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγαλύτερη συχνότητα της μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και των συνοδών νόσων ή άλλων θεραπειών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

##### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης (N = 3.063), αναφέρθηκαν σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στο 0,4% των ασθενών, οι οποίες μπορεί να συνοδεύονταν από πυρετό και/ή αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών. Φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) και σύνδρομο Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί σπάνια ( $< 0,1\%$ ) και κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί τοξική επιδερμική νεκρόλυση και οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση. Το REZOLSTA πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται σε σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα συνοδευόμενο από πυρετό, γενικευμένη κακουχία, κόπωση, μυαλγίες ή αρθραλγίες, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, ηπατίτιδα και/ή ηωσινοφιλία.

Το εξάνθημα εμφανίστηκε πιο συχνά σε ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία που λάμβαναν σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ραλτεγκραβίρη σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν

δαρουναβίρη/ριτοναβίρη χωρίς ραλτεγκραβίρη ή ραλτεγκραβίρη χωρίς δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Αλλεργία στη σουλφοναμίδη

Η δαρουναβίρη περιέχει ένα τμήμα σουλφοναμίδης. Το REZOLSTA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γνωστή αλλεργία στη σουλφοναμίδη.

### Ηπατοτοξικότητα

Ηπατίτιδα προκαλούμενη από φάρμακα (π.χ. οξεία ηπατίτιδα, κυτταρολυτική ηπατίτιδα) έχει αναφερθεί με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης (N = 3.063), αναφέρθηκε ηπατίτιδα σε ποσοστό 0,5% των ασθενών που λάμβαναν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργούς ηπατίτιδας B ή C, έχουν αυξημένο κίνδυνο για διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης αντι-ικτικής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλούμε αναφερθείτε στις σχετικές πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με REZOLSTA πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αυξημένης παρακολούθησης των AST/ALT σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ή σε ασθενείς που είχαν πριν τη θεραπεία αυξημένες τρανσαμινάσες, ιδίως κατά τη διάρκεια των πρώτων μερικών μηνών της θεραπείας με REZOLSTA.

Εάν υπάρχουν ενδείξεις νεοεμφανισθείσας ή επιδεινούμενης ηπατικής δυσλειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης κλινικά σημαντικής αύξησης των ηπατικών ενζύμων και/ή συμπτωμάτων όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, ίκτερος, σκουρόχρωμα ούρα, ηπατική ευαισθησία, ηπατομεγαλία) σε ασθενείς που λαμβάνουν REZOLSTA, πρέπει να εξεταστεί άμεσα η αναστολή ή διακοπή της θεραπείας.

### Ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του REZOLSTA, της δαρουναβίρης, ή της κομπισιστάτης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Για το λόγο αυτό, το REZOLSTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Εξαιτίας μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης στο πλάσμα, το REZOLSTA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Έχει δείχθει ότι η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω αναστολής της σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης. Αυτή η επίδραση στην κρεατινίνη ορού, η οποία οδηγεί σε μείωση της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το REZOLSTA χορηγείται σε ασθενείς στους οποίους η εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης χρησιμοποιείται για να καθοδηγήσει τις συνιστώσες της κλινικής αντιμετώπισής τους, συμπεριλαμβανομένης της προσαρμογής των δόσεων των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

Το REZOLSTA θα δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 70 ml/min, όταν συγχορηγείται με έναν ή περισσότερους παράγοντες που απαιτούν προσαρμογή δόσης βάσει της κάθαρσης της κρεατινίνης (π.χ. εμτρισιταμπίνη, λαμβουδίνη, δισοπροξιλική τενοφοβίρη (ως φουμαρική, φωσφορική ή σουκινική) ή διπιβαλική αδεφοβίρη) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Δεν απαιτούνται ειδικές προφυλάξεις ή προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Επειδή η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι απίθανο να απομακρυνθούν σημαντικά μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Επί του παρόντος διατίθενται ανεπαρκή δεδομένα για να προσδιοριστεί εάν η συγχορήγηση δισοπροξιλικής τενοφοβίρης και κομπισιστάτης σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών συγκριτικά με σχήματα που περιλαμβάνουν δισοπροξιλική τενοφοβίρη χωρίς κομπισιστάτη.

#### *Αιμοφιλικόί ασθενείς*

Υπήρξαν αναφορές αυξημένης αιμορραγίας, συμπεριλαμβανομένων αυθόρμητων αιματωμάτων του δέρματος και αιμάθρων σε ασθενείς με αιμοφιλία τύπου Α και Β, στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Σε μερικούς ασθενείς χορηγήθηκε πρόσθετος παράγοντας VIII. Σε περισσότερα από τα μισά αναφερθέντα περιστατικά, η αγωγή με αναστολείς πρωτεάσης του HIV συνεχίστηκε ή ξανάρχισε, σε περίπτωση που είχε διακοπεί. Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να υπάρχει αιτιολογική σχέση, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης δεν έχει διευκρινιστεί. Συνεπώς, οι αιμοφιλικόί ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα αυξημένης αιμορραγίας.

#### Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

#### Οστεονέκρωση

Παρόλο που η αιτιολογία θεωρείται ότι είναι πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης της χρήσης κορτικοστεροειδών, κατανάλωσης αλκοόλ, σοβαρής ανοσοκαταστολής, υψηλότερου δείκτη μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης ιδιαίτερα σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν αισθανθούν πόνο στις αρθρώσεις, δυσκαμψία των αρθρώσεων ή δυσκολία στην κίνηση.

#### Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού (IRIS)

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART) μία φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές καταστάσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Τυπικά, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κυρίως εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, γενικευμένες και/ή εστιακές λοιμώξεις από μυκοβακτηρίδια και πνευμονία οφειλόμενη σε *Pneumocystis jirovecii* (προηγούμενα γνωστό ως *Pneumocystis carinii*). Πρέπει να εκτιμώνται οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα και να ορίζεται θεραπεία όταν απαιτείται. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες με δανουραβίνη συγχορηγούμενης με μικρή δόση ριτοναβίρης, έχει παρατηρηθεί επανενεργοποίηση έρπη απλού και έρπη ζωστήρα.

Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί ότι συμβαίνουν κατά την επανενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

### Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A και της P-γλυκοπρωτεΐνης (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δεδομένου ότι δεν έχουν τεκμηριωθεί οι δοσολογικές συστάσεις για αυτού του είδους τον συνδυασμό. Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προϊόντα που περιέχουν ριτοναβίρη ή με σχήματα που περιέχουν ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη.

Σε αντίθεση με τη ριτοναβίρη, η κομπισιστάτη δεν είναι επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή UGT1A1. Σε περίπτωση αλλαγής της θεραπείας από ριτοναβίρη ως ενισχυτικό παράγοντα της φαρμακοκινητικής σε κομπισιστάτη, απαιτείται προσοχή κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων θεραπείας με REZOLSTA, ιδιαίτερα εάν έχουν τιτλοποιηθεί οι δόσεις τυχόν συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος ή έχουν προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια χρήσης της ριτοναβίρης ως ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το REZOLSTA δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3 έως 11 ετών). Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 3 ετών (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.3).

Το REZOLSTA περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Καθώς το REZOLSTA περιέχει δαρουναβίρη και κομπισιστάτη, οι αλληλεπιδράσεις που έχουν εντοπιστεί με τη δαρουναβίρη (σε συνδυασμό με κομπισιστάτη ή με χαμηλή δόση ριτοναβίρης) ή με την κομπισιστάτη καθορίζουν τις αλληλεπιδράσεις που μπορεί να προκύψουν με το REZOLSTA. Δοκιμές αλληλεπιδράσεων με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και με κομπισιστάτη έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### Φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία μπορεί να επηρεαστούν από τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του CYP3A, ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6 και ένας αναστολέας της P-gp. Η κομπισιστάτη είναι ένας αναστολέας του μηχανισμού του CYP3A και ένας ασθενής αναστολέας του CYP2D6. Η κομπισιστάτη αναστέλλει τους μεταφορείς της p-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3. Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να αναστείλει τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ή CYP2C19. Η κομπισιστάτη δεν αναμένεται να επάγει τα CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ή P-gp (MDR1).

Η συγχορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης και φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A ή μεταφέρονται από τα P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 και OATP1B3 ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένη συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, και αυτό θα μπορούσε να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική τους δράση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε παράγραφο 4.3 ή τον παρακάτω πίνακα).

Το REZOLSTA δεν πρέπει να συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η κάθαρση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το CYP3A και για τα οποία η αυξημένη συστηματική έκθεση συσχετίζεται με σοβαρά και/ή επικίνδυνα για τη ζωή συμβάντα (μικρός θεραπευτικός δείκτης).

Η συγχορήγηση του REZOLSTA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία έχουν ενεργό(ύς) μεταβολίτη(ες) που σχηματίζεται(ονται) από το CYP3A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένες συγκεντρώσεις αυτού(ών) του(ων) ενεργού(ών) μεταβολίτη(ων) στο πλάσμα που πιθανώς να



οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής τους δράσης. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την έκθεση σε δαρουναβίρη/κομπισιστάτη

Η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη μεταβολίζονται από το CYP3A. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν την ενεργότητα του CYP3A αναμένεται να αυξήσουν την κάθαρση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης, οδηγώντας σε μειωμένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα (π.χ. εφαιβιρένζη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη, υπερίκό/βαλσαμόχορτο) (βλέπε παράγραφο 4.3 και πίνακα αλληλεπιδράσεων παρακάτω).

Η συγχορήγηση του REZOLSTA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που αναστέλλουν το CYP3A μπορεί να μειώσει την κάθαρση της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης και μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και κομπισιστάτης στο πλάσμα (π.χ. αντιμυκητιασικά τύπου αζόλης όπως κλοτριμαζόλη). Αυτές οι αλληλεπιδράσεις περιγράφονται στον πίνακα αλληλεπιδράσεων στη συνέχεια.

Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προϊόντα ή σχήματα που περιέχουν ριτοναβίρη ή κομπισιστάτη. Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μεμονωμένα συστατικά του REZOLSTA (δαρουναβίρη ή κομπισιστάτη). Το REZOLSTA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλο αντιρετροϊκό που απαιτεί ενίσχυση του φαρμάκου δεδομένου ότι δεν έχουν τεκμηριωθεί οι δοσολογικές συστάσεις για αυτού του είδους τον συνδυασμό.

#### Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αναμενόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του REZOLSTA και των αντιρετροϊκών και μη αντιρετροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων καταγράφονται στον παρακάτω πίνακα και βασίζονται στις εντοπισμένες αλληλεπιδράσεις με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, δαρουναβίρη/κομπισιστάτη και την κομπισιστάτη.

Το προφίλ αλληλεπιδράσεων της δαρουναβίρης εξαρτάται από το αν η ριτοναβίρη ή η κομπισιστάτη χρησιμοποιούνται ως ενισχυτικοί παράγοντες της φαρμακοκινητικής, και συνεπώς πιθανά να υπάρχουν διαφορετικές συστάσεις για τη χρήση της δαρουναβίρης κατά τη συγχορήγηση με άλλο φάρμακο. Στον παρακάτω πίνακα διευκρινίζεται πότε οι συστάσεις για το REZOLSTA διαφέρουν από εκείνες για τη δαρουναβίρη ενισχυμένη με μικρή δόση ριτοναβίρης. Αναφερθείτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος του PREZISTA για περισσότερες πληροφορίες.

Ο παρακάτω κατάλογος παραδειγμάτων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των φαρμάκων δεν είναι πλήρης και ως εκ τούτου θα πρέπει να συμβουλευτείτε την επισήμανση κάθε φαρμάκου που συγχορηγείται με το REZOLSTA για πληροφορίες σχετικά με την οδό του μεταβολισμού, τις οδούς αλληλεπίδρασης, τους δυνητικούς κινδύνους και συγκεκριμένα μέτρα που πρέπει να ληφθούν όσον αφορά στη συγχορήγηση.

<b>ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ</b>		
<b>Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων ανά θεραπευτικό τομέα</b>	<b>Αλληλεπίδραση</b>	<b>Συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση</b>
<b>ΑΝΤΙΡΕΤΡΟΪΚΑ HIV</b>		
<b>Αναστολείς μεταφοράς αλδούσιν ιντεγκράσης</b>		
Ντολουτεγκραβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική του REZOLSTA.	Το REZOLSTA και η ντολουτεγκραβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης.

Ραλτεγκραβίρη	Ορισμένες κλινικές δοκιμές υποδεικνύουν ότι η ραλτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μέτρια μείωση των συγκεντρώσεων της δαρουναβίρης στο πλάσμα.	Επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχει κλινικός συσχετισμός με την επίδραση της ραλτεγκραβίρης στις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης στο πλάσμα. Το REZOLSTA και η ραλτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης.
<b>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) του HIV</b>		
Διδανοσίνη 400 mg μία φορά την ημέρα	Δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση βάσει των θεωρητικών εκτιμήσεων.	Το REZOLSTA και η διδανοσίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογή της δόσης. Όταν η διδανοσίνη συγχωρηγείται με REZOLSTA, η διδανοσίνη θα πρέπει να χορηγείται με άδειο στομάχι 1 ώρα πριν ή 2 ώρες μετά το REZOLSTA (το οποίο χορηγείται μαζί με τροφή).
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη *  * πραγματοποιήθηκε μελέτη με φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τενοφοβίρης στο πλάσμα. (αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης)	Το REZOLSTA και η δισοπροξιλική τενοφοβίρη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές της δόσης. Η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να ενδείκνυται όταν το REZOLSTA χορηγείται σε συνδυασμό με δισοπροξιλική τενοφοβίρη, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική ή νεφρική νόσο, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν νεφροτοξικούς παράγοντες.
Εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφεναμίδη	Τενοφοβίρη αλαφεναμίδη ↔ Τενοφοβίρη ↑	Η συνιστώμενη δόση εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης είναι 200/10 mg μία φορά την ημέρα όταν χρησιμοποιείται με REZOLSTA.
Αβακαβίρη Εμτρισιταβίνη Λαμβουδίνη Σταβουδίνη Ζιδοβουδίνη	Με βάση τις διαφορετικές οδούς απέκρισης των άλλων νουκλεοσιδικών αναστολέων της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) (δηλ. εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη και ζιδοβουδίνη) που απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και της αβακαβίρης της οποίας ο μεταβολισμός δεν γίνεται με τη μεσολάβηση του CYP, δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις για αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες και το REZOLSTA.	Το REZOLSTA μπορεί να χρησιμοποιηθεί με αυτούς τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTIs) χωρίς προσαρμογή της δόσης.

<b>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) του HIV</b>		
Εφαβιρένζη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η εφαβιρένζη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση REZOLSTA και εφαβιρένζης δεν συνιστάται.  Αυτή η σύσταση είναι διαφορετική από την ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη. Συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης για περισσότερες λεπτομέρειες.
Ετραβιρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ετραβιρίνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση REZOLSTA και ετραβιρίνης δεν συνιστάται.  Αυτή η σύσταση είναι διαφορετική από την ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη. Συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης για περισσότερες λεπτομέρειες.
Νεβιραπίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η νεβιραπίνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα, (επαγωγή του CYP3A). Το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της νεβιραπίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση REZOLSTA και νεβιραπίνης δεν συνιστάται.  Αυτή η σύσταση είναι διαφορετική από την ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη. Συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης για περισσότερες λεπτομέρειες.
Ριλπιβιρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση REZOLSTA και ριλπιβιρίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς προσαρμογές της δόσης, καθώς η αναμενόμενη αύξηση στις συγκεντρώσεις της ριλπιβιρίνης δεν θεωρείται κλινικά σχετική.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ CCR5</b>		
Μαραβιρόκη 150 mg δύο φορές την ημέρα	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μαραβιρόκης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της μαραβιρόκης είναι 150 mg δύο φορές την ημέρα όταν συγχορηγείται με REZOLSTA. Για περισσότερες λεπτομέρειες, συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της μαραβιρόκης.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΤΩΝ α1-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Αλφουζοσίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφουζοσίνης στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση REZOLSTA και αλφουζοσίνης αντενδίδκνται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΝΑΙΣΘΗΤΙΚΑ</b>		
Αλφαιτανύλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της αλφαιτανύλης στο πλάσμα.	Η ταυτόχρονη χρήση με REZOLSTA ενδέχεται να απαιτεί μείωση της δόσης της αλφαιτανύλης και παρακολούθηση του κινδύνου για παρατεταμένη ή καθυστερημένη αναπνευστική καταστολή.

<b>ΑΝΤΙΟΞΙΝΑ</b>		
Υδροξείδιο αργιλίου/μαγνησίου Ανθρακικό ασβέστιο	Δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση βάσει των θεωρητικών εκτιμήσεων.	Το REZOLSTA και τα αντιόξινα μπορούν να χρησιμοποιηθούν ταυτόχρονα χωρίς προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΤΙΣΤΗΘΑΓΧΙΚΑ/ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ</b>		
Δισοπυραμίδη Φλεκαϊνίδη Λιδοκαΐνη (συστηματική) Μεξιλετίνη Προπαφενόνη  Αμιοδαρόνη Βεπριδΐλη Δρονεδαρόνη Ιβαμπραδΐνη Κινιδΐνη Ρανολαζΐνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιαρρυθμικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A ή/και του CYP2D6)	Απαιτείται προσοχή και συνιστάται η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων, εάν είναι διαθέσιμες, για αυτά τα αντιαρρυθμικά κατά τη συγχορήγησή τους με REZOLSTA.  Η συγχορήγηση αμιοδαρόνης βεπριδΐλης, δρονεδαρόνης, ιβαμπραδΐνης, κινιδΐνης ή ρανολαζΐνης και REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Διγοξΐνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της διγοξΐνης στο πλάσμα. (αναστολή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης)	Συνιστάται να δίνεται αρχικά η μικρότερη δυνατή δόση της διγοξΐνης σε ασθενείς υπό REZOLSTA. Η δόση της διγοξΐνης πρέπει να τιτλοποιείται προσεκτικά για να εξασφαλιστεί η επιθυμητή κλινική δράση ενώ ταυτόχρονα αξιολογείται η συνολική κλινική κατάσταση του ατόμου.
<b>ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ</b>		
Κλαριθρομυκΐνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η κλαριθρομυκΐνη αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβΐρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (αναστολή CYP3A) Οι συγκεντρώσεις της κλαριθρομυκΐνης ενδέχεται να αυξηθούν με τη συγχορήγηση με REZOLSTA. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η κλαριθρομυκΐνη συνδυάζεται με REZOLSTA.  Για τους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται η Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κλαριθρομυκΐνης όσον αφορά τη συνιστώμενη δόση.
<b>ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΟ/ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗΣ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ</b>		
Απιξαμπάνη Ριβαροξαμπάνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχορήγηση του REZOLSTA με αυτά τα αντιπηκτικά ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του αντιπηκτικού. (αναστολή CYP3A και/ή Ρ-γλυκοπρωτεΐνης)	Η συγχορήγηση REZOLSTA με ένα άμεσα δρών από στόματος αντιπηκτικό (DOAC) που μεταβολίζεται από το CYP3A4 και μεταφέρεται από την Ρ-gr δεν συνιστάται καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας.

Δαβιγατράνη ετεξιλική Εδοξαμπάνη	δαβιγατράνη ετεξιλική (150 mg): <u>δαρουναβίρη/κομπισιτάτη</u> <u>800/150 mg εφάπαξ δόση:</u> δαβιγατράνη AUC ↑ 164% δαβιγατράνη C <sub>max</sub> ↑ 164%  <u>δαρουναβίρη/κομπισιτάτη</u> <u>800/150 mg άπαξ ημερησίως:</u> δαβιγατράνη AUC ↑ 88% δαβιγατράνη C <sub>max</sub> ↑ 99%	Απαιτείται κλινική παρακολούθηση και μείωση της δόσης όταν ένα DOAC που μεταφέρεται από την P-gr αλλά δεν μεταβολίζεται από το CYP3A4, συμπεριλαμβανομένης της ετεξιλικής δαβιγατράνης και της εδοξαμπάνης, συγχορηγείται με REZOLSTA.
Τικαγρελόρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχορήγηση του REZOLSTA με τικαγρελόρη ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της τικαγρελόρης. (αναστολή CYP3A και/ή P-γλυκοπρωτεΐνης).	Η ταυτόχρονη χορήγηση REZOLSTA με τικαγρελόρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοπιδογρέλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η συγχορήγηση του REZOLSTA με κλοπιδογρέλη αναμένεται να μειώσει τη συγκέντρωση του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης στο πλάσμα, που μπορεί να μειώσει την αντιαιμοπεταλιακή δραστηριότητα της κλοπιδογρέλης.	Η συγχορήγηση του REZOLSTA με κλοπιδογρέλη δεν συνιστάται. Συνιστάται η χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών που δεν επηρεάζονται από την αναστολή ή την επαγωγή του CYP (π.χ. πρασουγρέλη) (βλέπε παράγραφο 4.3).
Βαρφαρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της βαρφαρίνης στο πλάσμα.	Συνιστάται η παρακολούθηση της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (international normalised ratio, INR) όταν η βαρφαρίνη συγχορηγείται με REZOLSTA.
<b>ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
Καρβαμαζεπίνη Φαινοβαρβιτάλη Φαινυτοΐνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, τα εν λόγω αντιεπιληπτικά αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιτάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συγχορήγηση του REZOLSTA και αυτών των αντιεπιληπτικών αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Κλοναζεπάμη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κλοναζεπάμης. (αναστολή του CYP3A)	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA και κλοναζεπάμης.
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ</b>		
Φυτικά συμπληρώματα Υπερικό/βαλσαμόχορτο	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το υπερικό/βαλσαμόχορτο αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή της κομπισιτάτης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση υπερικού/βαλσαμόχορτου και του REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παροξετίνη Σερτραλίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A) Προηγούμενα δεδομένα με ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη, ωστόσο, έδειξαν μία μείωση στις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα (άγνωστος μηχανισμός). Το τελευταίο μπορεί να είναι ειδικό για τη ριτοναβίρη.	Εάν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν αυτά τα αντικαταθλιπτικά με το REZOLSTA, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και ενδέχεται να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης του αντικαταθλιπτικού.
Αμιτριπτυλίνη Δεσιπραμίνη Ιμιπραμίνη Νορτριπτυλίνη Τραζοδόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A)	
<b>ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ</b>		
Μετφορμίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μετφορμίνης στο πλάσμα. (αναστολή MATE1)	Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν REZOLSTA.
<b>ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΑ</b>		
Δομπεριδόνη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση δομπεριδόνης με REZOLSTA αντενδείκνυται.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΑ</b>		
Κλοτριμαζόλη Φλουκοναζόλη Ιτρακοναζόλη Ισαβουκοναζόλη Ποζακοναζόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντιμυκητιασικών στο πλάσμα. Οι συγκεντρώσεις της δαρουναβίρης και/ή κομπισιστάτης στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν από τα αντιμυκητιασικά. (αναστολή του CYP3A και/ή αναστολή της P-gp)	Πρέπει να δίνεται προσοχή και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.  Όταν απαιτείται συγχορήγηση, η ημερήσια δόση της ιτρακοναζόλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 200 mg.
Βορικοναζόλη	Οι συγκεντρώσεις της βορικοναζόλης ενδέχεται να αυξηθούν ή να μειωθούν όταν συγχορηγείται με REZOLSTA.	Η βορικοναζόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με REZOLSTA, εκτός εάν η αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου δικαιολογεί τη χρήση της βορικοναζόλης.

<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΥΡΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ</b>		
Κολχικίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της κολχικίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης)	Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική ή ηπατική λειτουργία για τους οποίους απαιτείται θεραπεία με REZOLSTA, συνιστάται μείωση της δοσολογίας της κολχικίνης ή διακοπή της θεραπείας με κολχικίνη. Ο συνδυασμός κολχικίνης και REZOLSTA αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΦΑΡΜΑΚΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΛΟΝΟΣΙΑ</b>		
Αρτεμεθέρη/Λουμεφαντρίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της λουμεφαντρίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Το REZOLSTA και η αρτεμεθέρη/λουμεφαντρίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς προσαρμογές στη δόση. Ωστόσο, λόγω της αύξησης στην έκθεση στη λουμεφαντρίνη, ο συνδυασμός πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.
<b>ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑΚΑ</b>		
ΡΙφαμπικίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η ριφαμπικίνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Ο συνδυασμός ριφαμπικίνης και REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

<p>Ριφαμπουτίνη Ριφαπεντίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, τα εν λόγω αντιμυκοβακτηριδιακά αναμένεται να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)</p>	<p>Η συγχορήγηση REZOLSTA με ριφαμπουτίνη και ριφαπεντίνη δεν συνιστάται. Εάν απαιτείται ο συνδυασμός τους, η συνιστώμενη δόση της ριφαμπουτίνης είναι 150 mg 3 φορές την εβδομάδα σε καθορισμένες ημέρες (για παράδειγμα Δευτέρα- Τετάρτη- Παρασκευή). Απαιτείται αυξημένη παρακολούθηση για τις σχετιζόμενες με τη ριφαμπουτίνη ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας και της ραγοειδίτιδας, λόγω της αναμενόμενης αύξησης στην έκθεση στη ριφαμπουτίνη. Η περαιτέρω μείωση της δόσης της ριφαμπουτίνης δεν έχει μελετηθεί. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η δις εβδομαδιαίως δόση των 150 mg ενδέχεται να μην παρέχει την βέλτιστη έκθεση σε ριφαμπουτίνη οδηγώντας συνεπώς σε κίνδυνο αντίστασης στη ριφαμπουτίνη και σε αποτυχία της θεραπείας. Πρέπει να δίνεται προσοχή στην επίσημη οδηγία για την κατάλληλη θεραπεία της φυματίωσης σε ασθενείς με λοίμωξη HIV.</p> <p>Η σύσταση αυτή διαφέρει από την ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη. Συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης για περισσότερες λεπτομέρειες.</p>
<b>ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ</b>		
<p>Δασατινίμπη Νιλοτινίμπη Βινβλαστίνη Βινκριστίνη</p> <p>Εβερόλιμους Ιρινοτεκάνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αντινεοπλασματικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων ενδέχεται να αυξηθούν όταν συγχορηγούνται με το REZOLSTA οδηγώντας σε δυνητικά αυξημένα ανεπιθύμητα συμβάντα, τα οποία σχετίζονται συνήθως με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον συνδυασμό ενός εξ αυτών των αντινεοπλασματικών παραγόντων με το REZOLSTA.</p> <p>Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους ή ιρινοτεκάνη και REZOLSTA δεν συνιστάται.</p>



<b>ΑΝΤΨΥΧΩΤΙΚΑ/ΝΕΥΡΟΛΗΠΤΙΚΑ</b>		
<p>Περφεναζίνη Ρισπεριδόνη Θειοριδαζίνη</p> <p>Λουρασιδόνη Πιμοζίδη Σερτινδόλη Κουετιαπίνη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των νευροληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, του CYP2D6 και/ή αναστολή της P-gp)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA με περφεναζίνη, ρισπεριδόνη ή θειοριδαζίνη. Για αυτά τα νευροληπτικά, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης του νευροληπτικού κατά τη συγχορήγηση με το REZOLSTA.</p> <p>Ο συνδυασμός λουρασιδόνης, πιμοζίδης, κουετιαπίνης ή σερτινδόλης και REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>β-ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ</b>		
<p>Καρβεδιλόλη Μετοπρολόλη Τιμόλόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των βήτα-αποκλειστών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA με βήτα-αποκλειστές και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης χαμηλότερης δόσης βήτα-αποκλειστών.</p>
<b>ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΔΙΑΥΛΩΝ ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ</b>		
<p>Αμλοδιπίνη Διλτιαζέμη Φελοδιπίνη Νικαρδιπίνη Νιφεδιπίνη Βεραπαμίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αποκλειστών διαύλων του ασβεστίου στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή του CYP2D6)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση της θεραπευτικής δράσης και των ανεπιθύμητων ενεργειών όταν αυτά τα φάρμακα συγχορηγούνται με REZOLSTA.</p>

<b>ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
Κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A (συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης).	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των κορτικοστεροειδών στο πλάσμα. (Αναστολή του CYP3A)	<p>Η ταυτόχρονη χρήση REZOLSTA και κορτικοστεροειδών (όλες οι οδοί χορήγησης) που μεταβολίζονται από το CYP3A ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης συστηματικών επιδράσεων των κορτικοστεροειδών, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου Cushing και της καταστολής των επινεφριδίων.</p> <p>Η συγχρόνηση με κορτικοστεροειδή που μεταβολίζονται από το CYP3A δε συνιστάται, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τον ασθενή υπερτερεί του κινδύνου, και σε αυτή την περίπτωση οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συστηματικές επιδράσεις των κορτικοστεροειδών.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών κορτικοστεροειδών, τα οποία εξαρτώνται λιγότερο από τον μεταβολισμό από το CYP3A, π.χ. βεκλομεθαζόνη, ιδιαίτερα για μακροχρόνια χρήση.</p>
Δεξαμεθαζόνη (συστηματική)	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η (συστηματική) δεξαμεθαζόνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A)	Η συστηματική δεξαμεθαζόνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με REZOLSTA.
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΕΝΔΟΘΗΛΙΝΗΣ</b>		
Μποζεντάνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, η μποζεντάνη αναμένεται να μειώσει τις συγκεντρώσεις της δανουραβίρης και/ή της κομπισιστάτης στο πλάσμα. (επαγωγή του CYP3A) Το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μποζεντάνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχρόνηση REZOLSTA και μποζεντάνης δεν συνιστάται.
<b>ΑΝΤΙ-ΠΚΑ ΑΜΕΣΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C (HCV)</b>		
<b>Αναστολείς πρωτεάσης NS3-4A</b>		
Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων το REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση στην γκραζοπρεβίρη. (Αναστολή του OATP1B και του CYP3A)	Η ταυτόχρονη χρήση REZOLSTA και ελμπασβίρης/γκραζοπρεβίρης αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει την έκθεση σε γκλεκαπρεβίρη και πιμπρεντασβίρη. (αναστολή των P-gr, BCRP και/ή OATP1B1/3)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση REZOLSTA με γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη.
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG CO-A ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ</b>		
Ατορβαστατίνη Φλουβαστατίνη Πιταβαστατίνη Πραβαστατίνη Ροσουβαστατίνη          Λοβαστατίνη Σιμβαστατίνη	Ατορβαστατίνη (10 mg μία φορά την ημέρα): ατορβαστατίνη AUC ↑ 290% ατορβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 319% ατορβαστατίνη C <sub>min</sub> ND  Ροσουβαστατίνη (10 mg μία φορά την ημέρα): ροσουβαστατίνη AUC ↑ 93% ροσουβαστατίνη C <sub>max</sub> ↑ 277% ροσουβαστατίνη C <sub>min</sub> ND  Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της φλουβαστατίνης, της πιταβαστατίνης, της πραβαστατίνης, της λοβαστατίνης και της σιμβαστατίνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A και/ή μεταφορά)	Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα της HMG CoA αναγωγάσης και REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις του παράγοντα μείωσης των επιπέδων των λιπιδίων στο πλάσμα, το οποίο ενδέχεται να οδηγήσει σε ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως είναι η μυοπάθεια.  Όταν είναι επιθυμητή η χορήγηση αναστολέων της HMG-CoA αναγωγάσης και REZOLSTA, συνιστάται έναρξη με τη μικρότερη δυνατή δόση και τιτλοποίηση μέχρι την επιθυμητή κλινική επίδραση, ενώ ταυτόχρονα παρακολουθείται η ασφάλεια.  Η ταυτόχρονη χρήση του REZOLSTA με λοβαστατίνη και σιμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<b>ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ</b>		
Λομιταπίδη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στη λομιταπίδη όταν συγχορηγούνται. (αναστολή του CYP3A)	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3)
<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΩΝ Η<sub>2</sub>-ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ</b>		
Σιμετιδίνη Φαμοτιδίνη Νιζατιδίνη Ρανιτιδίνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση.	Το REZOLSTA μπορεί να συγχορηγηθεί με ανταγωνιστές του Η <sub>2</sub> -υποδοχέα χωρίς προσαρμογή της δόσης.
<b>ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ</b>		
Κυκλοσπορίνη Σιρόλιμους Τακρόλιμους       Εβερόλιμους	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των ανοσοκατασταλτικών στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Πρέπει να παρακολουθείται η θεραπευτική συγκέντρωση του ανοσοκατασταλτικού παράγοντα όταν λαμβάνει χώρα συγχορήγηση.  Η ταυτόχρονη θεραπεία με εβερόλιμους και REZOLSTA δεν συνιστάται.

<b>ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ ΒΗΤΑ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ</b>		
Σαλμετερόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της σαλμετερόλης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)	Η ταυτόχρονη θεραπεία σαλμετερόλης και REZOLSTA δεν συνιστάται. Ο συνδυασμός ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σαλμετερόλη, συμπεριλαμβανομένων παράτασης του διαστήματος QT, αισθήματος παλμών και φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας.
<b>ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΞΑΡΤΗΣΗ ΣΕ ΟΠΙΟΕΙΔΗ</b>		
Βουπρενορφίνη/βαλοξόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της βουπρενορφίνης και/ή της νορβουπρενορφίνης στο πλάσμα.	Ενδέχεται να μην απαιτείται προσαρμογή της δόσης της βουπρενορφίνης κατά τη συγχορήγηση με το REZOLSTA, αλλά συνιστάται προσεκτική κλινική παρακολούθηση για σημεία τοξικότητας από οπιούχα.
Μεθαδόνη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα.  Με ενισχυμένη-με-ριτοναβίρη δαρουναβίρη, παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση στις συγκεντρώσεις της μεθαδόνης στο πλάσμα. Συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της δαρουναβίρης για περισσότερες λεπτομέρειες.	Δεν αναμένεται προσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης κατά την έναρξη της συγχορήγησης με το REZOLSTA. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, καθώς η θεραπεία συντήρησης ενδέχεται να χρειαστεί να προσαρμοστεί σε ορισμένους ασθενείς.
Φαιντανύλη Οξυκωδόνη Τραμαδόλη	Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των αναλγητικών στο πλάσμα. (αναστολή των CYP2D6 και/ή CYP3A).	Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA με αυτά τα αναλγητικά.
<b>ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ</b>		
Δροσπιρενόνη (3 mg μία φορά την ημέρα)  Αιθινυλοιστραδιόλη (0,02 mg μία φορά την ημέρα)  Νορεθινδρόνη	δροσπιρενόνη AUC ↑ 58% δροσπιρενόνη C <sub>max</sub> ↑ 15% δροσπιρενόνη C <sub>min</sub> ND  αιθινυλοιστραδιόλη AUC ↓ 30% αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>max</sub> ↓ 14% αιθινυλοιστραδιόλη C <sub>min</sub> ND  Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA ενδέχεται να μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της νορεθινδρόνης στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A, επαγωγή του UGT/SULT)	Συνιστώνται εναλλακτικές ή πρόσθετες αντισυλληπτικές μέθοδοι όταν αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα συγχορηγούνται με REZOLSTA. Οι ασθενείς που χρησιμοποιούν οιστρογόνα ως θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης πρέπει να παρακολουθούνται κλινικά για σημεία ανεπάρκειας οιστρογόνων. Όταν το REZOLSTA συγχορηγείται με ένα προϊόν που περιέχει δροσπιρενόνη, συνιστάται κλινική παρακολούθηση λόγω της δυναμικής εμφάνισης υπερκαλιαιμίας.

<b>ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΗΣ ΟΠΙΟΕΙΔΩΝ</b>		
Ναλοξεγκόλη	Δεν έχει μελετηθεί.	Η συγχορήγηση REZOLSTA και ναλοξεγκόλης αντενδείκνυται.
<b>ΦΩΣΦΟΔΙΕΣΤΕΡΑΣΗ, ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 5 (PDE-5)</b>		
<p>Για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας</p> <p>Σιλντεναφίλη</p> <p>Τανταλαφίλη</p> <p>Βαρντεναφίλη</p> <p>Αβαναφίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των PDE-5 αναστολέων στο πλάσμα.</p> <p>(αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων της PDE-5 για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας με REZOLSTA θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Εάν ενδείκνυται ταυτόχρονη χρήση του REZOLSTA με σιλντεναφίλη, βαρδεναφίλη ή τανταλαφίλη, συνιστάται η εφάπαξ δόση της σιλντεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 25 mg σε 48 ώρες, η εφάπαξ δόση της βαρδεναφίλης να μην υπερβαίνει τα 2,5 mg σε 72 ώρες ή η εφάπαξ δόση της τανταλαφίλης να μην υπερβαίνει τα 10 mg σε 72 ώρες.</p> <p>Ο συνδυασμός αβαναφίλης και REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<p>Για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης</p> <p>Σιλντεναφίλη</p> <p>Τανταλαφίλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των PDE-5 αναστολέων στο πλάσμα.</p> <p>(αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Δεν έχει θεμελιωθεί η ασφαλής και αποτελεσματική δόση της σιλντεναφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης σε συγχορήγηση με REZOLSTA. Υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για σχετιζόμενες με τη σιλντεναφίλη ανεπιθύμητες ενέργειες (συμπεριλαμβανομένων οπτικών διαταραχών, υπότασης, παρατεταμένης στύσης και συγκοπής). Επομένως, αντενδείκνυται η συγχορήγηση REZOLSTA και σιλντεναφίλης όταν αυτή χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (βλέπε παράγραφο 4.3).</p> <p>Δεν συνιστάται η συγχορήγηση της τανταλαφίλης για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με το REZOLSTA.</p>
<b>ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΛΙΑΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ</b>		
<p>Δεξλανσοπραζόλη</p> <p>Εσομεπραζόλη</p> <p>Λανσοπραζόλη</p> <p>Ομεπραζόλη</p> <p>Παντοπραζόλη</p> <p>Ραμπεπραζόλη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, δεν αναμένεται μηχανιστική αλληλεπίδραση.</p>	<p>Το REZOLSTA μπορεί να συγχορηγηθεί με αναστολείς αντλίας πρωτονίων χωρίς προσαρμογές της δόσης.</p>

<b>ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ/ΥΠΝΩΤΙΚΑ</b>		
<p>Βουσπιρόνη Κλοραζεπάτη Διαζεπάμη Εσταζολάμη Φλουραζεπάμη Μιδαζολάμη (παρεντερικά) Ζολπιδέμη</p> <p>Μιδαζολάμη (από στόματος) Τριαζολάμη</p>	<p>Βάσει θεωρητικών εκτιμήσεων, το REZOLSTA αναμένεται να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των κατασταλτικών/υπνωτικών φαρμάκων στο πλάσμα. (αναστολή του CYP3A)</p>	<p>Συνιστάται κλινική παρακολούθηση κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA με αυτά τα κατασταλτικά/υπνωτικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χαμηλότερης δόσης των κατασταλτικών/υπνωτικών.</p> <p>Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συγχορήγηση REZOLSTA και παρεντερικής μιδαζολάμης.</p> <p>Εάν συγχορηγείται REZOLSTA με παρεντερική μιδαζολάμη, κάτι τέτοιο θα πρέπει να πραγματοποιείται σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε παρόμοιες συνθήκες, οι οποίες διασφαλίζουν στενή κλινική παρακολούθηση και κατάλληλο ιατρικό χειρισμό σε περίπτωση αναπνευστικής καταστολής και/ή παρατεταμένης καταστολής. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσαρμογή της δόσης της μιδαζολάμης, ειδικά όταν χορηγούνται περισσότερες από μία εφάπαξ δόσεις μιδαζολάμης.</p> <p>Η συγχορήγηση από στόματος μιδαζολάμης ή τριαζολάμης και REZOLSTA αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).</p>
<b>ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΩΡΗ ΕΚΣΠΕΡΜΑΤΙΣΗ</b>		
<p>Δαποξετίνη</p>	<p>Δεν έχει μελετηθεί.</p>	<p>Η συγχορήγηση REZOLSTA με δαποξετίνη αντενδείκνυται.</p>
<b>ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ</b>		
<p>Φεσοτεροδίνη Σολιφενασίνη</p>	<p>Δεν έχουν μελετηθεί.</p>	<p>Χρήση με προσοχή. Παρακολουθήστε τις ανεπιθύμητες ενέργειες της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης, μπορεί να είναι απαραίτητη μείωση της δόσης της φεσοτεροδίνης ή της σολιφενασίνης.</p>

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με δαρουναβίρη, ή κομπισιστάτη, σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπεία με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη (βλ. παράγραφο 5.2), η οποία ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του HIV στο παιδί. Η θεραπεία με REZOLSTA δεν θα πρέπει να ξεκινάει κατά τη διάρκεια της κύησης, και οι γυναίκες που μένουν

έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με REZOLSTA θα πρέπει να μεταβαίνουν σε ένα εναλλακτικό σχήμα (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δαρουναβίρη ή η κομπισιστάτη εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η δαρουναβίρη εκκρίνεται στο γάλα και σε υψηλά επίπεδα (1.000 mg/kg/ημέρα) οδήγησε σε τοξικότητα στους απογόνους. Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η κομπισιστάτη εκκρίνεται στο γάλα. Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες πρέπει να λάβουν οδηγίες να μη θηλάσουν εάν λαμβάνουν REZOLSTA.

Προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του ιού HIV στο βρέφος, συνιστάται οι γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ανθρώπους για τη δράση της δαρουναβίρης ή της κομπισιστάτης στη γονιμότητα. Δεν υπήρξε επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα στα ζώα (βλέπε παράγραφο 5.3). Βάσει μελετών σε ζώα, δεν αναμένεται επίδραση στο ζευγάρι ή στη γονιμότητα με το REZOLSTA.

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το REZOLSTA ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ορισμένους ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σχήματα που περιείχαν δαρουναβίρη χορηγούμενη μαζί με κομπισιστάτη και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του REZOLSTA βασίζεται σε διαθέσιμα δεδομένα κλινικών δοκιμών από τη δαρουναβίρη ενισχυμένη είτε με κομπισιστάτη είτε με ριτοναβίρη, από τη κομπισιστάτη και από δεδομένα που προέκυψαν μετά από την κυκλοφορία της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης.

Καθώς το REZOLSTA περιέχει δαρουναβίρη και κομπισιστάτη, ενδέχεται να αναμένονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με κάθε ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στα συγκεντρωτικά δεδομένα από την Φάση III μελέτη GS-US-216-130 και το σκέλος του REZOLSTA της Φάσης III μελέτης TMC114FD2HTX3001 ήταν η διάρροια (23%), η ναυτία (17%), το εξάνθημα (13%) και η κεφαλαλγία (10%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερευαισθησία (στο φάρμακο), το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, το εξάνθημα, το σύνδρομο Stevens-Johnson, και ο έμετος. Όλες αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου εμφανίστηκαν σε έναν ασθενή (0,1%) εκτός από το εξάνθημα που εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (0,6%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης και ως αυθόρμητες αναφορές είναι η διάρροια, η ναυτία, το εξάνθημα, η κεφαλαλγία και ο έμετος. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η οξεία νεφρική ανεπάρκεια, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού, η θρομβοπενία, η οστεονέκρωση, η διάρροια, η ηπατίτιδα και η πυρεξία.

Στην ανάλυση των 96 εβδομάδων, το προφίλ ασφαλείας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία ήταν παρόμοιο με το προφίλ που διαπιστώθηκε με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε

ασθενείς με εμπειρία στη θεραπεία, εκτός από τη ναυτία που παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που λάμβαναν πρώτη φορά θεραπεία. Αυτό χαρακτηριζόταν από ναυτία ήπιας έντασης.

#### Συγκεντρωτικός κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ) και μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη σε ενήλικες ασθενείς

<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με MedDRA</b> <b>Κατηγορία συχνότητας</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Συχνές	υπερευαισθησία (σε φάρμακο)
Όχι συχνές	φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</i>	
Συχνές	ανορεξία, υπερχοληστερολαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία
Όχι συχνές	σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, υπεργλυκαιμία, υπερλιπιδαιμία
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	
Συχνές	ανώμαλα όνειρα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Πολύ συχνές	διάρροια, ναυτία
Συχνές	έμετος, κοιλιακό άλγος, διάταση της κοιλίας, δυσπεψία, μετεωρισμός
Όχι συχνές	οξεία παγκρεατίτιδα, αυξημένα παγκρεατικά ένζυμα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</i>	
Συχνές	αυξημένα ηπατικά ένζυμα
Όχι συχνές	ηπατίτιδα*, κυτταρολυτική ηπατίτιδα*
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Πολύ συχνές	εξάνθημα (που περιλαμβάνει κηλιδώδες, κηλιδοβλατιδώδες, βλατιδώδες, ερυθματώδες, κνησμούδες εξάνθημα, γενικευμένο εξάνθημα και αλλεργική δερματίτιδα)
Συχνές	κνησμός
Όχι συχνές	σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>#</sup> , αγγειοοίδημα, κνίδωση
Σπάνιες	αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*



Μη γνωστές	τοξική επιδερμική νεκρόλυση*, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση*
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	
Συχνές	μυαλγία
Όχι συχνές	οστεονέκρωση*
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	
Σπάνιες	νεφροπάθεια εκ κρυστάλλων*§
<i>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</i>	
Όχι συχνές	γυναίκομαστία*
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Συχνές	κόπωση, εξασθένιση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
Συχνές	αυξημένη κρεατινίνη αίματος

\* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου δεν έχουν αναφερθεί κατά την εμπειρία από κλινικές δοκιμές με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη αλλά έχουν σημειωθεί κατά τη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και ενδέχεται να αναμένονται επίσης με δαρουναβίρη/κομπισιστάτη.

# Λαμβάνοντας επίσης υπόψη τα δεδομένα της κλινικής δοκιμής με DRV/COBI/εμτρισιταβίνη/τενοφοβίρη αλαφενάμινη, σύνδρομο Stevens-Johnson εμφανίστηκε σπάνια (σε 1 από 2.551 συμμετέχοντες), γεγονός που είναι σε συμφωνία με το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών με DRV/rtv (βλ. Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις στην παράγραφο 4.4).

§ Ανεπιθύμητη ενέργεια που εντοπίστηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Σύμφωνα με την κατευθυντήρια οδηγία για την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (Αναθεώρηση 2, Σεπτέμβριος 2009), η συχνότητα αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας μετά την κυκλοφορία στην αγορά προσδιορίστηκε με τη χρήση του «Κανόνα των 3».

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Εξάνθημα*

Σε κλινικές δοκιμές με τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη και τη δαρουναβίρη/κομπισιστάτη, το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο έως μέτριο, συχνά εμφανιζόταν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων θεραπείας και αποκαθίστατο με τη συνέχιση της χορήγησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από μία δοκιμή ενός σκέλους, η οποία διερεύνησε τα 800 mg δαρουναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα και άλλα αντιρετροϊκά, και από ένα σκέλος μίας δοκιμής στην οποία χορηγήθηκαν το REZOLSTA 800/150 mg μία φορά την ημέρα και άλλα αντιρετροϊκά, έδειξαν ότι το 1,9% των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω εξανθήματος.

#### *Μεταβολικές παράμετροι*

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Μυοσκελετικές διαταραχές*

Αυξημένη CPK, μυαλγία, μυοσίτιδα και, σπάνια, ραβδομύλυση έχουν αναφερθεί με τη χρήση αναστολέων της πρωτεάσης HIV και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού*

Σε ασθενείς με λοίμωξη HIV με σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη της συνδυασμένης αντιρετροϊκής αγωγής (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος του Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την έναρξη είναι περισσότερο μεταβλητός και αυτά τα γεγονότα μπορεί να συμβούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Αιμορραγία σε αιμοφιλικούς ασθενείς*

Υπάρχουν αναφορές αυξημένης αυτόματης αιμορραγίας σε αιμοφιλικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιρετροϊκούς αναστολείς της πρωτεάσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Μείωση της εκτιμώμενης κάθαρσης κρεατινίνης*

Έχειδειχθεί ότι η κομπισιστάτη μειώνει την εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης λόγω της αναστολής της νεφρικής σωληναριακής έκκρισης της κρεατινίνης. Η αύξηση στην κρεατινίνη ορού εξαιτίας της ανασταλτικής επίδρασης της κομπισιστάτης γενικά δεν υπερβαίνει τα 0,4 mg/dl.

Η επίδραση της κομπισιστάτης στην κρεατινίνη ορού διερευνήθηκε σε μία δοκιμή Φάσης I σε άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR: 50-79 ml/min, n = 18). Η μεταβολή στην εκτίμηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, ο οποίος υπολογίστηκε με τη μέθοδο Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) από την αρχική εκτίμηση παρατηρήθηκε σε διάστημα 7 ημερών μετά από την έναρξη της θεραπείας με 150 mg κομπισιστάτης μεταξύ των ατόμων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (-9,9  $\pm$  13,1 ml/min) και ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (-11,9  $\pm$  7,0 ml/min). Οι εν λόγω μειώσεις στο eGFR<sub>CG</sub> ήταν αναστρέψιμες μετά από τη διακοπή της κομπισιστάτης και δεν επηρέασαν τον πραγματικό ρυθμό σπειραματικής διήθησης, όπως προσδιορίζεται από την κάθαρση της iohexol (ιοεξόλης), ενός σκιαγραφικού φαρμάκου.

Στη δοκιμή ενός σκέλους Φάσης III (GS-US-216-130), μείωση στον eGFR<sub>CG</sub> παρατηρήθηκε στην εβδομάδα 2, η οποία παρέμεινε σταθερή έως την εβδομάδα 48. Η μέση μεταβολή στον eGFR<sub>CG</sub> από την αρχική εκτίμηση ήταν -9,6 ml/min στην εβδομάδα 2, και -9,6 ml/min στην εβδομάδα 48. Στο σκέλος του REZOLSTA της Φάσης III δοκιμής TMC114FD2HTX3001, η μέση μεταβολή στον eGFR<sub>CG</sub> από την έναρξη ήταν -11,1 ml/min την εβδομάδα 48 και η μέση μεταβολή στον eGFR<sub>cystatin C</sub> από την έναρξη ήταν +2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> την εβδομάδα 48.

Για περισσότερες πληροφορίες συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος της κομπισιστάτης.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια των συστατικών του REZOLSTA αξιολογήθηκε σε εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg μέσω της κλινικής δοκιμής GS-US-216-0128 (ιολογικά κατασταλαμένοι συμμετέχοντες που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν, N = 7). Οι αναλύσεις ασφάλειας αυτής της μελέτης σε εφήβους συμμετέχοντες δεν κατέδειξαν νέα θέματα για την ασφάλεια συγκριτικά με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης σε ενήλικες συμμετέχοντες.

### Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C*

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του REZOLSTA σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη με ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C. Ανάμεσα σε 1.968 ασθενείς που είχαν εμπειρία με θεραπεία που ελάμβαναν δαρουναβίρη συγχρηγούμενη με ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα, 236 ασθενείς είχαν ταυτόχρονη λοίμωξη ηπατίτιδας B ή C. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη ήταν πιο πιθανό να έχουν κατά την εισαγωγή στη θεραπεία και προερχόμενες από τη θεραπεία αυξήσεις ηπατικής τρανσαμινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν είχαν χρόνια ιογενή ηπατίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

## 4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία με REZOLSTA ή δαρουναβίρη σε συνδυασμό με κομπισιστάτη στον άνθρωπο είναι περιορισμένη. Έχουν χορηγηθεί μεμονωμένες δόσεις έως και 3.200 mg δαρουναβίρης ως πόσιμο διάλυμα μόνη της και έως και 1.600 mg δαρουναβίρης σε μορφή δισκίων σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε υγιείς εθελοντές χωρίς δυσμενείς συμπτωματικές επιδράσεις.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένο αντίδοτο για την υπερδοσολογία με REZOLSTA. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας με REZOLSTA αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα που περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Επειδή η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη δεσμεύονται σε υψηλό ποσοστό στις πρωτεΐνες, δεν θεωρείται πιθανό η αιμοκάθαρση να είναι ωφέλιμη στη σημαντική απομάκρυνση των δραστικών ουσιών.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, αντι-ικά για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV, συνδυασμοί κωδικός ATC: J05AR14

#### Μηχανισμός δράσης

Η δαρουναβίρη είναι ένας αναστολέας του διμερισμού και της καταλυτικής δράσης της πρωτεάσης HIV-1 ( $K_D$  4,5 x 10<sup>-12</sup>M). Αναστέλλει εκλεκτικά τη σχάση των κωδικοποιημένων από τον HIV Gag-Pol πολυπρωτεϊνών στα μολυσμένα από τον ιό κύτταρα, εμποδίζοντας το σχηματισμό ώριμων μολυσματικών σωματίων του ιού.

Η κομπισιστάτη είναι ένας βασιζόμενος σε μηχανισμό αναστολέας του κυτοχρώματος P450 της υποοικογένειας CYP3A. Η αναστολή του CYP3A-διαμεσολαβούμενου μεταβολισμού από την κομπισιστάτη ενισχύει τη συστηματική έκθεση των CYP3A υποστρωμάτων, όπως είναι η δαρουναβίρη, εκεί όπου η βιοδιαθεσιμότητα είναι περιορισμένη και η ημίσεια ζωή μειώνεται λόγω του CYP3A-εξαρτώμενου μεταβολισμού.

#### Αντι-ική δράση *in vitro*

Η δαρουναβίρη παρουσιάζει δράση έναντι εργαστηριακών στελεχών και κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV-1 και εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 σε οξέως μολυσμένες σειρές T-κυττάρων, σε μονοκύρηνα κύτταρα του ανθρώπινου περιφερικού αίματος και σε ανθρώπινα μονοκύτταρα/μακροφάγα με διάμεσες τιμές EC<sub>50</sub> που κυμαίνονται από 1,2 έως 8,5 nM (0,7 έως 5,0 ng/ml). Η δαρουναβίρη εμφανίζει αντι-ική δραστηριότητα *in vitro* έναντι ευρέως φάσματος πρωτογενών απομονωθέντων στελεχών της ομάδας M του HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) και της ομάδας O με τιμές EC<sub>50</sub> να κυμαίνονται από < 0,1 έως 4,3 nM. Αυτές οι τιμές EC<sub>50</sub> είναι πολύ μικρότερες του 50% της συγκέντρωσης κυτταρικής τοξικότητας που κυμαίνεται από 87 μM έως > 100 μM.

Η κομπισιστάτη δεν διαθέτει ανιχνεύσιμη αντι-ική δραστηριότητα έναντι του HIV-1 και δεν ανταγωνίζεται την αντι-ική δράση της δαρουναβίρης.

#### Αντοχή

Η *in vitro* επιλογή ιών ανθεκτικών στη δαρουναβίρη από τον αρχέγονο τύπο HIV-1 ήταν παρατεταμένη (> 3 έτη). Οι επιλεγμένοι ιοί ήταν ανίκανοι να αναπτυχθούν παρουσία συγκεντρώσεων δαρουναβίρης άνω των 400 nM. Επιλεγμένοι ιοί σε αυτές τις συνθήκες και οι οποίοι παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη (εύρος: 23-50-φορές) παρουσίασαν 2 έως 4 υποκαταστάσεις αμινοξέων στο γονίδιο της πρωτεάσης. Η μειωμένη ευαισθησία στη δαρουναβίρη των ιών που

αναδείχθηκαν από το πείραμα επιλογής δεν μπορούσε να εξηγηθεί από την εμφάνιση αυτών των μεταλλάξεων της πρωτεάσης.

Το προφίλ αντίστασης του REZOLSTA καθοδηγείται από τη δαρουναβίρη. Η κομπισιστάτη δεν επιλέγει καμία HIV μετάλλαξη αντοχής, λόγω της έλλειψης οποιασδήποτε αντι-ικικής δραστηριότητας εκ μέρους της. Το προφίλ αντοχής του REZOLSTA υποστηρίζεται από δύο μελέτες Φάσης III που διεξήχθησαν με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη σε ασθενείς χωρίς εμπειρία (ARTEMIS) και με εμπειρία (ODIN) στη θεραπεία και την ανάλυση των δεδομένων 48 εβδομάδων από τη μελέτη GS-US-216-130 σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία.

Χαμηλά ποσοστά ανάπτυξης ανθεκτικών HIV-1 ιών παρατηρήθηκαν στους ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART, οι οποίοι έλαβαν για πρώτη φορά REZOLSTA ή δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα ART, και σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART χωρίς RAMs δαρουναβίρης που έλαβαν REZOLSTA ή δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα ART. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει την ανάπτυξη των μεταλλάξεων της πρωτεάσης HIV-1 και την απώλεια της ευαισθησίας στους HIV PI σε ιολογικές αποτυχίες στα καταληκτικά σημεία των δοκιμών GS-US-216-130, ARTEMIS και ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N = 295	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα N = 18	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N = 343	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N = 294	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα N = 296
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και δεδομένα γονότυπου που αναπτύσσουν μεταλλάξεις <sup>γ</sup> στο καταληκτικό σημείο, n/N					
Κύριες (μειζονες) μεταλλάξεις PI	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Αριθμός ατόμων με ιολογική αποτυχία και δεδομένα φαινότυπου, που έδειξαν απώλεια της ευαισθησίας σε αναστολείς της πρωτεάσης (PIs) στο καταληκτικό σημείο σε σχέση με την αρχική τιμή <sup>δ</sup> , n/N					
HIV PI					
δαρουναβίρη	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
αμπρεναβίρη	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
αταζαναβίρη	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
ινδιναβίρη	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
λοπιναβίρη	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
σακουιναβίρη	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
τιπραναβίρη	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> Οι ιολογικές αποτυχίες που επιλέχθηκαν για έλεγχο αντοχής ορίζονταν ως: καμία καταστολή, μείωση HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> από την αρχική τιμή και ≥ 50 αντίγραφα/ml στην εβδομάδα 8, υποτροπιάζοντες: HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml ακολουθούμενα από επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA έως ≥ 400 αντίγραφα/ml ή επιβεβαιωμένη αύξηση > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA από την κατώτατη τιμή (ναδίρ), διακοπές με τιμές HIV-1 RNA ≥ 400 αντίγραφα/ml κατά την τελευταία επίσκεψη

<sup>b</sup> Ιολογικές αποτυχίες βάσει του TLOVR μη-VF χωρίς περικοπή αλγορίθμου (HIV-1 RNA > 50 αντίγραφα/ml)

<sup>γ</sup> Κατάλογοι IAS-USA

<sup>δ</sup> Στη μελέτη GS-US-216-130, ο αρχικός φαινότυπος δεν ήταν διαθέσιμος

## Διασταυρούμενη ανοχή

Στις ιολογικές αποτυχίες της δοκιμής GS-US-216-130 δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντίσταση με άλλους αναστολείς πρωτεάσης του HIV. Αναφερθείτε στον παραπάνω πίνακα για πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές ARTEMIS και ODIN.

## Κλινικά αποτελέσματα

Η αντιρετροϊκή δράση του REZOLSTA οφείλεται στο συστατικό της δαρουναβίρης. Η δραστηριότητα της κομπισιστάτης ως ενισχυτικού παράγοντα της φαρμακοκινητικής της δαρουναβίρης έχει καταδειχθεί σε φαρμακοκινητικές δοκιμές. Σε αυτές τις φαρμακοκινητικές δοκιμές, η έκθεση των 800 mg δαρουναβίρης ενισχυμένων με 150 mg κομπισιστάτης ήταν συμβατή με αυτή που παρατηρήθηκε όταν είχε ενισχυθεί με 100 mg ριτοναβίρης. Η δαρουναβίρη ως συστατικό του REZOLSTA είναι βιοϊσοδύναμη των 800 mg δαρουναβίρης μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενα ως μεμονωμένα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας του REZOLSTA μία φορά την ημέρα βασίζονται στην ανάλυση των δεδομένων 48 εβδομάδων από τη μελέτη GS-US-216-130 σε ασθενείς χωρίς και με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART, από τη δοκιμή TMC114FD2HTX3001 σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART και από τις δύο δοκιμές Φάσης III ARTEMIS και ODIN, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg q.d. σε ασθενείς χωρίς και με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART, αντίστοιχα.

## Περιγραφή κλινικών μελετών του REZOLSTA σε ενήλικες

*Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενης με 150 mg κομπισιστάτης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με και χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία ART*  
Η δοκιμή GS-US-216-130 είναι μία ενός σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού, δοκιμή Φάσης III, η οποία αξιολογεί τη φαρμακοκινητική, την ασφάλεια, την ανεκτικότητα και την αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης μαζί με κομπισιστάτη σε 313 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 (295 ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία και 18 ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία). Οι εν λόγω ασθενείς έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα όπου η βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) επελέγη από τον ερευνητή και αποτελούνταν από 2 ενεργούς νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης.

Οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1, οι οποίοι ήταν κατάλληλοι για αυτή τη δοκιμή, είχαν γονότυπο κατά τον προκαταρκτικό έλεγχο, ο οποίος έδειχνε μηδενικά RAMs δαρουναβίρης και HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  αντίγραφα/ml στα πλάσμα. Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις των 48 εβδομάδων από τη δοκιμή GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Εκβάσεις στην εβδομάδα 48</i>	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N = 295	Ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία στη θεραπεία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N = 18	Όλοι οι ασθενείς δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
μέση μεταβολή HIV-1 RNA log από την αρχική εκτίμηση (log <sub>10</sub> αντίγραφα/ml)	-3,01	-2,39	-2,97

μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την αρχική εκτίμηση <sup>β</sup>	+174	+102	+170
--	------	------	------

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward

*Αποτελεσματικότητα του συνδυασμού σταθερών δόσεων δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg χορηγούμενου μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη εμπειρία σε ART θεραπεία*  
 Η TMC114FD2HTX3001 είναι μία τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, διπλά τυφλή, Φάσης III δοκιμή για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του συνδυασμού δαρουναβίρης/κομπισιστάτης/εμτρισιταβίνης/τενοφοβίρης αλαφεναμίδης έναντι του συνδυασμού σταθερών δόσεων δαρουναβίρης/κομπισιστάτης + εμτρισιταβίνης/φουμαρικής δισοπροξιλικής τενοφοβίρης. Στο σκέλος θεραπείας του συνδυασμού σταθερών δόσεων δαρουναβίρης/κομπισιστάτης, έλαβαν θεραπεία 363 ενήλικες, πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1.

Οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που ήταν κατάλληλοι για συμμετοχή σε αυτή τη δοκιμή είχαν HIV-1 RNA στο πλάσμα  $\geq 1.000$  αντίγραφα/ml. Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας των 48 εβδομάδων από το σκέλος δαρουναβίρης/κομπισιστάτης της δοκιμής TMC114FD2HTX3001:

	<b>TMC114FD2HTX3001 (σκέλος δαρουναβίρης/κομπισιστάτης)</b>
<b>Εκβάσεις την εβδομάδα 48</b>	<b>Πρωτοθεραπευόμενοι δαρουναβίρη/κομπισιστάτη 800/150 mg μία φορά την ημέρα + εμτρισιταβίνη/φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη N = 363</b>
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup>	321 (88,4%)
Ιολογική αποτυχία <sup>α</sup>	12 (3,3%)
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48 <sup>α</sup>	30 (8,3%)
Μέση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης <sup>β</sup>	+173,8

<sup>α</sup> Υπολογισμοί σύμφωνα με τον αλγόριθμο Snapshot.

<sup>β</sup> Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν καταλογίζονται ως περιστατικά αποτυχίας: οι ασθενείς που διέκοψαν πρόωρα καταλογίζονται ως ασθενείς με μεταβολή ίση με 0.

### Περιγραφή κλινικών μελετών της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης σε ενήλικες

*Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρηγούμενης με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία*  
 Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg μία φορά την ημέρα βασίζονται στις αναλύσεις των δεδομένων των 192 εβδομάδων από την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη ανοικτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III ARTEMIS σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1 που πρώτη φορά λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, η οποία συνέκρινε τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα (χορηγούμενων σε σχήμα είτε δύο είτε μία φορά την ημέρα). Και στα δύο σκέλη χρησιμοποιήθηκε σταθερή αγωγή που αποτελείτο από φουμαρική δισοπροξιλική τενοφοβίρη 300 mg μία φορά την ημέρα και εμτρισιταμπίνη 200 mg μία φορά την ημέρα.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τις αναλύσεις των 48 και των 96 εβδομάδων από τη δοκιμή ARTEMIS:

ARTEMIS						
	48 Εβδομάδες <sup>α</sup>			96 Εβδομάδες <sup>β</sup>		
Εκβάσεις	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N = 343	λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N = 346	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)	δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα N = 343	λοπιναβίρη/ ριτοναβίρη 800/200 mg ανά ημέρα N = 346	Διαφορά θεραπείας (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ ml <sup>γ</sup> Όλοι οι ασθενείς	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5, 11,2) <sup>δ</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7, 14,7) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2, 7,9) <sup>δ</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3, 13,0) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές HIV-RNA ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6, 24,1) <sup>δ</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9, 25,3) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8, 19,2) <sup>δ</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5, 24,2) <sup>δ</sup>
Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6, 9,2) <sup>δ</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3, 12,2) <sup>δ</sup>
διάμεση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρ ων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>ε</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>α</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 48 εβδομάδων

<sup>β</sup> Δεδομένα που βασίζονται στις αναλύσεις των 96 εβδομάδων

<sup>γ</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>δ</sup> Με βάση τη φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>ε</sup> Οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη θεραπεία θεωρούνται αποτυχία καταλογισμού: οι ασθενείς που διέκοψαν πρώιμα αναπληρώθηκαν με αλλαγή ίση με 0

Η μη κατωτερότητα στην ιολογική ανταπόκριση στη θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη, που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/ml, αποδείχτηκε (στο προκαθορισμένο περιθώριο μη-κατωτερότητας 12%) τόσο για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (Intent-To-Treat, ITT) όσο και για τον πληθυσμό του πρωτοκόλλου (OP) στην ανάλυση των 48 εβδομάδων. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν από τα δεδομένα των

αναλύσεων 96 εβδομάδων θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS. Αυτά τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν έως και 192 εβδομάδες θεραπείας στη δοκιμή ARTEMIS.

*Αποτελεσματικότητα της δαρουναβίρης 800 mg μία φορά την ημέρα συγχρησιμοποιούμενης με 100 mg ριτοναβίρης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία*  
 Η δοκιμή **ODIN** είναι μία τυχαιοποιημένη, ανοιχτού σχεδιασμού δοκιμή Φάσης III, η οποία συγκρίνει τη δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα έναντι της δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 600/100 mg δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό HIV-1 οι οποίοι έχουν προηγούμενη εμπειρία με αντιρετροϊκή θεραπεία και των οποίων ο έλεγχος πριν την ένταξη για τους γονότυπους που εμφανίζουν αντίσταση στη δαρουναβίρη δεν έδειξε να υπάρχουν RAMs για τη δαρουναβίρη (δηλαδή V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) και οι οποίοι είχαν HIV-1 RNA > 1.000 αντίγραφα/ml στον πριν την ένταξη στη μελέτη έλεγχο. Η ανάλυση της αποτελεσματικότητας βασίζεται στις 48 εβδομάδες θεραπείας (βλέπε παρακάτω πίνακα). Και στα δύο σκέλη της μελέτης χρησιμοποιήθηκε βέλτιστη υποκείμενη θεραπεία (OBR) με ≥ 2 NRTIs.

ODIN			
Εκβάσεις	48 Εβδομάδες		
	δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα + OBR N = 294	δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα + OBR N = 296	Θεραπευτική διαφορά (95% CI της διαφοράς)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml <sup>α</sup> Με αρχικές τιμές HIV-1 RNA (αντίγραφα/ml) < 100.000 ≥ 100.000 Με αρχικές τιμές αριθμού CD4+ κυττάρων (x 10 <sup>6</sup> /l) ≥ 100 < 100 Με κλάδο HIV-1 Τύπου B Τύπου AE Τύπου C Άλλο <sup>γ</sup>	72,1% (212)  77,6% (198/255) 35,9% (14/39)  75,1% (184/245) 57,1% (28/49)  70,4% (126/179) 90,5% (38/42) 72,7% (32/44) 55,2% (16/29)	70,9% (210)  73,2% (194/265) 51,6% (16/31)  72,5% (187/258) 60,5% (23/38)  64,3% (128/199) 91,2% (31/34) 78,8% (26/33) 83,3% (25/30)	1,2% (-6,1, 8,5) <sup>β</sup>  4,4% (-3,0, 11,9) -15,7% (-39,2, 7,7)  2,6% (-5,1, 10,3) -3,4% (-24,5, 17,8)  6,1% (-3,4, 15,6) -0,7% (-14,0, 12,6) -6,1% (-2,6, 13,7) -28,2% (-51,0, -5,3)
μέση μεταβολή αριθμού CD4+ κυττάρων από την έναρξη (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>ε</sup>	+108	+112	-5 <sup>δ</sup> (-25, 16)

<sup>α</sup> Καταλογισμός σύμφωνα με τον αλγόριθμο TLOVR

<sup>β</sup> Με βάση φυσιολογική προσέγγιση της διαφοράς στην % απόκριση

<sup>γ</sup> Κλάδοι A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, και CRF06\_CPX

<sup>δ</sup> Διαφορά των μέσων

<sup>ε</sup> Καταλογισμός με βάση το Last Observation Carried Forward.

Στις 48 εβδομάδες, η ιολογική ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών με επίπεδα στο πλάσμα HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml, με θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 800/100 mg μία φορά την ημέρα αποδείχθηκε ότι δεν ήταν κατώτερη (σύμφωνα με το προκαθορισμένο όριο 12% της μη-κατωτερότητας) σε σύγκριση με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη 600/100 mg δύο φορές την ημέρα για τους πληθυσμούς ITT και OP.

Το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις που συνδέονται με αντίσταση στη δαρουναβίρη (DRV-RAMs) ή με HIV-1 RNA ≥ 100.000 αντίγραφα/ml ή με αριθμό CD4+ κυττάρων < 100 κύτταρα x 10<sup>6</sup>/l (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με υποτύπους HIV-1 εκτός του B.



## Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του REZOLSTA σε εφήβους ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών έως κάτω των 18 ετών, και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg υποστηρίζεται από δοκιμές σε ενήλικες και από τη δοκιμή GS-US-216-0128 σε εφήβους με λοίμωξη από HIV-1 όπου αξιολογήθηκαν τα συστατικά του REZOLSTA. Για περισσότερες υποστηρικτικές πληροφορίες, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης.

Στην ανοιχτή, Φάσης II/III δοκιμή GS-US-216-0128 αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg και της κομπισιστάτης 150 mg (χορηγούμενες ως ξεχωριστά δισκία) και τουλάχιστον 2 NRTI σε 7 ιολογικά κατασταλαμένους εφήβους με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ασθενείς λάμβαναν σταθερό αντιρετροϊκό σχήμα (για τουλάχιστον 3 μήνες), αποτελούμενο από δαρουναβίρη χορηγούμενη με ριτοναβίρη σε συνδυασμό με 2 NRTI. Οι ασθενείς μετέβησαν από ριτοναβίρη σε κομπισιστάτη 150 mg μία φορά την ημέρα και συνέχισαν τη λήψη της δαρουναβίρης (N = 7) και των 2 NRTI.

<b>Ιολογική έκβαση σε εφήβους ασθενείς που είχαν λάβει ART στο παρελθόν, ιολογικά κατασταλαμένους την εβδομάδα 48</b>	
<b>GS-US-216-0128</b>	
<b>Εκβάσεις την εβδομάδα 48</b>	<b>Δαρουναβίρη/κομπισιστάτη + τουλάχιστον 2 NRTI (N = 7)</b>
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/ml βάσει της προσέγγισης Snapshot του FDA	85,7% (6)
Διάμεση μεταβολή του ποσοστού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης <sup>a</sup>	-6,1%
Διάμεση μεταβολή του αριθμού των CD4+ κυττάρων από την έναρξη της μελέτης <sup>a</sup>	-342 κύτταρα/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Χωρίς καταλογοισμό (δεδομένα παρατήρησης).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το REZOLSTA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κατάσταση της θεραπείας της λοίμωξης από HIV-1.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η έκθεση στη δαρουναβίρη έχει δειχθεί ότι είναι συγκρίσιμη σε μία δοκιμή βιοδιαθεσιμότητας μεταξύ REZOLSTA και δαρουναβίρης/ριτοναβίρης 800/100 mg q.d. σε σταθερή κατάσταση και μετά από λήψη τροφής σε υγιή άτομα.

Η βιοϊσοδυναμία μεταξύ REZOLSTA και δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg συγχορηγούμενων ως μονοθεραπευτικοί παράγοντες καθορίστηκε υπό συνθήκες λήψης τροφής και νηστείας σε υγιή άτομα.

### Απορρόφηση

#### *Δαρουναβίρη*

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της εφάπαξ δόσης 600 mg δαρουναβίρης μόνο είναι περίπου 37%.

Η δαρουναβίρη απορροφήθηκε ταχέως μετά από την από στόματος χορήγηση του REZOLSTA σε υγιείς εθελοντές. Η μέγιστη συγκέντρωση της δαρουναβίρης στο πλάσμα επί παρουσίας κομπισιστάτης γενικά επιτυγχάνεται εντός 3 έως 4,5 ωρών. Μετά από την από στόματος χορήγηση του REZOLSTA σε υγιείς εθελοντές, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κομπισιστάτης στο πλάσμα παρατηρήθηκαν 2 έως 5 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης.

Όταν χορηγήθηκε μαζί με τροφή, η σχετική έκθεση σε δαρουναβίρη είναι 1,7-φορές υψηλότερη συγκριτικά με τη λήψη χωρίς τροφή. Επομένως, τα δισκία REZOLSTA θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή. Το είδος της τροφής δεν επηρεάζει την έκθεση στο REZOLSTA.

### Κατανομή

#### *Δαρουναβίρη*

Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κατά περίπου 95% στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δαρουναβίρη δεσμεύεται κυρίως στην α<sub>1</sub>-όξινη γλυκοπρωτεΐνη του πλάσματος.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής της δαρουναβίρης, χορηγούμενης μόνη της, ήταν  $88,1 \pm 59,0$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) και αυξήθηκε σε  $131 \pm 49,9$  l (Μέση τιμή  $\pm$  SD) παρουσία ριτοναβίρης 100 mg δύο φορές την ημέρα.

#### *Κομπισιστάτη*

Η κομπισιστάτη δεσμεύεται κατά 97 έως 98% στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος και ο μέσος λόγος συγκέντρωσης πλάσματος προς αίμα-φαρμάκου ήταν περίπου 2.

### Βιομετασχηματισμός

#### *Δαρουναβίρη*

*In vitro* πειράματα με ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα (HLMs) καταδεικνύουν ότι η δαρουναβίρη υπόκειται κυρίως σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ηπατικό σύστημα του CYP και σχεδόν αποκλειστικά από το ισόένζυμο CYP3A4. Μία δοκιμή της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό της ραδιενέργειας στο πλάσμα μετά από εφάπαξ δόση δαρουναβίρης με ριτοναβίρη 400/100 mg οφειλόταν στη μητρική δραστική ουσία. Έχουν ταυτοποιηθεί τουλάχιστον 3 οξειδωτικοί μεταβολίτες της δαρουναβίρης στον άνθρωπο. Όλοι έδειξαν δράση, η οποία ήταν τουλάχιστον 10-φορές μικρότερη από τη δράση της δαρουναβίρης κατά του αρχέγονου τύπου HIV.

#### *Κομπισιστάτη*

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται μέσω της διαμεσολαβούμενης από CYP3A (μείζονα)- και CYP2D6 (ελάσσονα)-οξειδωσης και δεν υφίσταται γλυκουρονιδοποίηση. Μετά από την από στόματος χορήγηση <sup>14</sup>C-κομπισιστάτης, το 99% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας στο πλάσμα ήταν αμετάβλητη κομπισιστάτη. Χαμηλά επίπεδα μεταβολιτών παρατηρούνται στα ούρα και τα κόπρανα και δεν συμβάλλουν στην CYP3A ανασταλτική δραστηριότητα της κομπισιστάτης.

### Αποβολή

#### *Δαρουναβίρη*

Μετά από μία δόση 400/100 mg <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης με ριτοναβίρη, περίπου το 79,5% και το 13,9% της χορηγηθείσας δόσης της <sup>14</sup>C-δαρουναβίρης ανευρίσκεται στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα.

Αμεταβόλιση δαρουναβίρη εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 41,2% και 7,7% της χορηγηθείσας δόσης στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της δαρουναβίρης ήταν περίπου 15 ώρες όταν συνδυάστηκε με ριτοναβίρη.

Η ενδοφλέβια κάθαρση της δαρουναβίρης (150 mg) χορηγούμενη μόνη της και παρουσία χαμηλής δόσης ριτοναβίρης, ήταν 32,8 l/h και 5,9 l/h, αντίστοιχα.

#### *Κομπισιστάτη*

Μετά από την από στόματος χορήγηση της <sup>14</sup>C-κομπισιστάτης, το 86% και 8,2% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και τα ούρα, αντίστοιχα. Ο διάμεσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της κομπισιστάτης στο πλάσμα μετά από χορήγηση του REZOLSTA είναι περίπου 3-4 ώρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τα διαφορετικά συστατικά του REZOLSTA καταδεικνύουν ότι δεν υπήρχαν κλινικά σχετικές διαφορές στην έκθεση μεταξύ ενηλίκων και εφήβων.

Επιπλέον, η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης 800 mg συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη 150 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς έχει μελετηθεί σε 7 εφήβους ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη Μελέτη GS-US-216-0128. Οι γεωμετρικές μέσες τιμές της έκθεσης στους εφήβους ( $AUC_{\tau}$ ) ήταν παρόμοιες για τη δαρουναβίρη και αυξήθηκαν κατά 19% για την κομπισιστάτη σε σύγκριση με τις τιμές έκθεσης που επετεύχθησαν σε ενήλικες που έλαβαν δαρουναβίρη 800 mg συγχρησιμοποιούμενη με κομπισιστάτη 150 mg στη Μελέτη GS-US-216-0130. Η παρατηρούμενη διαφορά για την κομπισιστάτη δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική.

	<b>Ενήλικες στη Μελέτη GS-US-216-0130, εβδομάδα 24 (Αναφορά)<sup>α</sup> Μέση (%CV) GLSM</b>	<b>Έφηβοι στη Μελέτη GS-US-216-0128, ημέρα 10 (Έλεγχος)<sup>β</sup> Μέση (%CV) GLSM</b>	<b>Αναλογία GLSM (90% CI) (Έλεγχος/Αναφορά)</b>
N	60 <sup>γ</sup>	7	
<b>Παράμετρος PK DVR</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>δ</sup>	81.646 (32,2) 77.534	80.877 (29,5) 77.217	1,00 (0,79-1,26)
$C_{\max}$ (ng/ml)	7,663 (25,1) 7,422	7.506 (21,7) 7.319	0,99 (0,83-1,17)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>δ</sup>	1,311 (74,0) 947	1.087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<b>Παράμετρος PK COBI</b>			
$AUC_{\tau}$ (h.ng/ml) <sup>δ</sup>	7.596 (48,1) 7.022	8.741 (34,9) 8.330	1,19 (0,95-1,48)
$C_{\max}$ (ng/ml)	991 (33,4) 945	1.116 (20,0) 1.095	1,16 (1,00-1,35)
$C_{\tau}$ (ng/ml) <sup>δ</sup>	32,8 (289,4) 17,2 <sup>ε</sup>	28,3 (157,2) 22,0 <sup>ε</sup>	1,28 (0,51-3,22)

<sup>α</sup> Δεδομένα εντατικοποιημένου ελέγχου PK την Εβδομάδα 24 από συμμετέχοντες που έλαβαν DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>β</sup> Δεδομένα ενισχυμένης PK την Ημέρα 10 από συμμετέχοντες που έλαβαν DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>γ</sup> N = 59 για  $AUC_{\tau}$  και  $C_{\tau}$ .

<sup>δ</sup> Η συγκέντρωση προ δόσης (0 ώρες) χρησιμοποιήθηκε ως υποκατάστατο για τη συγκέντρωση στις 24 ώρες για τους σκοπούς της εκτίμησης των  $AUC_{\tau}$  και  $C_{\tau}$  στη Μελέτη GS-US-216-0128.

<sup>ε</sup> N = 57 και N = 5 για την GLSM της  $C_{\tau}$  στη Μελέτη GS-US-216-0130 και τη Μελέτη GS-US-216\_0128, αντίστοιχα.

### Ηλικιωμένοι

#### Δαρουναβίρη

Διατίθενται περιορισμένες πληροφορίες σε αυτό τον πληθυσμό. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν είχε σημαντική διαφορά στο ηλικιακό εύρος (18 έως 75 ετών) που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV (n = 12, ηλικία ≥ 65 ετών) (βλέπε παράγραφο 4.4). Παρόλα αυτά, μόνο περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

#### Κομπισιστάτη

Η φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης δεν έχει αξιολογηθεί πλήρως σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (ηλικίας 65 ετών και άνω).

### Φύλο

#### Δαρουναβίρη

Φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ελαφρώς υψηλότερη έκθεση στη δαρουναβίρη (16,8%) στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άντρες που έχουν μολυνθεί από HIV. Αυτή η διαφορά δεν είναι κλινικά σχετική.

### Κομπισιστάτη

Δεν έχει εντοπιστεί καμία κλινικά σχετική φαρμακοκινητική διαφορά λόγω του φύλου για τη κομπισιστάτη.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Το REZOLSTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

### Δαρουναβίρη

Αποτελέσματα από μία μελέτη ισοζυγίου μάζας με <sup>14</sup>C-δαρουναβίρη με ριτοναβίρη έδειξαν ότι περίπου το 7,7% της χορηγηθείσας δόσης της δαρουναβίρης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Παρόλο που η δαρουναβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν επηρεάστηκε σημαντικά σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HIV με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl μεταξύ 30-60 ml/min, n = 20) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Κομπισιστάτη

Πραγματοποιήθηκε μία δοκιμή της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης σε μη προσβεβλημένα από HIV-1 άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/min). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης μεταξύ των ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και των υγιών ατόμων, κάτι που συνάδει με τη χαμηλή νεφρική κάθαρση της κομπισιστάτης.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Το REZOLSTA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

### Δαρουναβίρη

Η δαρουναβίρη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Σε μία δοκιμή πολλαπλών δόσεων με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη (600/100 mg) δύο φορές την ημέρα, καταδείχθηκε ότι οι συνολικές συγκεντρώσεις στο πλάσμα της δαρουναβίρης σε άτομα με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A, n = 8) και μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B, n = 8) ηπατική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμες με αυτές των υγιών ατόμων. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της μη δεσμευμένης δαρουναβίρης ήταν περίπου 55% (Child-Pugh Κατηγορία A) και 100% (Child-Pugh Κατηγορία B) υψηλότερες, αντίστοιχα. Η κλινική σημασία αυτής της αύξησης είναι άγνωστη και, κατά συνέπεια, η δαρουναβίρη/ριτοναβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης δεν έχει μελετηθεί (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 4.4).

### Κομπισιστάτη

Η κομπισιστάτη μεταβολίζεται και απομακρύνεται κυρίως από το ήπαρ. Πραγματοποιήθηκε μία δοκιμή της φαρμακοκινητικής της κομπισιστάτης σε μη προσβεβλημένα από HIV-1 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία B). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης ανάμεσα σε άτομα με μέτρια δυσλειτουργία και σε υγιή άτομα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας του REZOLSTA σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (Child-Pugh Κατηγορία C) στη φαρμακοκινητική της κομπισιστάτης δεν έχει μελετηθεί.

### Ταυτόχρονη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή της ηπατίτιδας C

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα στις κλινικές δοκιμές ήταν ανεπαρκή για τον προσδιορισμό της επίδρασης της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας B και/ή C στη φαρμακοκινητική της δαρουναβίρης και της κομπισιστάτης (αναφερθείτε στις παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Κύηση και μετά τον τοκετό

Η θεραπεία με REZOLSTA κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε χαμηλή έκθεση στη δαρουναβίρη. Στις γυναίκες που έλαβαν REZOLSTA κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, οι μέσες τιμές της C<sub>max</sub>, της AUC<sub>24h</sub> και της C<sub>min</sub> της ολικής δαρουναβίρης για το ίδιο άτομο ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με αυτές μετά τον τοκετό κατά 49%, 56% και 92%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του

τρίτου τριμήνου της κύησης οι τιμές της  $C_{max}$ , της  $AUC_{24h}$  και της  $C_{min}$  της ολικής δαρουναβίρης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 37%, 50% και 89%, αντίστοιχα. Το μη δεσμευμένο κλάσμα επίσης μειώθηκε σημαντικά, συμπεριλαμβανομένης μείωσης κατά 90% περίπου των επιπέδων της  $C_{min}$ . Η κύρια αιτία αυτών των χαμηλών τιμών έκθεσης είναι η σημαντική μείωση της έκθεσης στην κομπισιστάτη λόγω της σχετιζόμενης με την κύηση επαγωγής ενζύμων (βλ. παρακάτω).

<b>Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της ολικής δαρουναβίρης μετά τη χορήγηση δαρουναβίρης/κομπισιστάτης 800/150 mg μία φορά την ημέρα ως μέρος ενός αντιρετροϊκού σχήματος κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης, του τρίτου τριμήνου της κύησης και μετά τον τοκετό</b>			
<b>Φαρμακοκινητική της ολικής δαρουναβίρης (μέση τιμή ± SD)</b>	<b>Δεύτερο τρίμηνο της κύησης (N = 7)</b>	<b>Τρίτο τρίμηνο της κύησης (N = 6)</b>	<b>Μετά τον τοκετό (6-12 εβδομάδες) (N = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4.340 ± 1.616	4.910 ± 970	7.918 ± 2.199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47.293 ± 19.058	47.991 ± 9.879	99.613 ± 34.862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1.538 ± 1.344

Η έκθεση στην κομπισιστάτη ήταν χαμηλότερη κατά τη διάρκεια της κύησης, οδηγώντας ενδεχομένως σε υποβέλτιστη ενίσχυση της δαρουναβίρης. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 50%, 63% και 83%, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης η  $C_{max}$ , η  $AUC_{24h}$  και η  $C_{min}$  της κομπισιστάτης ήταν χαμηλότερες σε σύγκριση με μετά τον τοκετό κατά 27%, 49% και 83%, αντίστοιχα.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Δαρουναβίρη

Τοξικολογικές μελέτες σε ζώα έχουν διεξαχθεί με εκθέσεις έως και τα επίπεδα κλινικής έκθεσης με δαρουναβίρη χορηγούμενη μόνη της σε ποντίκια, αρουραίους και σκύλους και σε συνδυασμό με ριτοναβίρη σε αρουραίους και σκύλους.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ποντίκια, σε αρουραίους και σκύλους, υπήρξαν μόνο περιορισμένες δράσεις της θεραπείας με δαρουναβίρη. Στα τρωκτικά, τα βασικά όργανα-στόχοι που εντοπίστηκαν ήταν το αιμοποιητικό σύστημα, το σύστημα πήξης του αίματος, το ήπαρ και ο θυρεοειδής αδένας. Παρατηρήθηκε μία ποικίλη, αλλά περιορισμένη μείωση των παραμέτρων που σχετίζονται με τα ερυθροκύτταρα μαζί με αυξήσεις του ενεργοποιημένου χρόνου μερικής θρομβοπλαστικής.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν στο ήπαρ (υπερτροφία ηπατοκυττάρων, σχηματισμός κενотоπίων, αυξημένα ηπατικά ένζυμα) και στο θυρεοειδή αδέν (θυλακιάωδης υπερτροφία). Στον αρουραίο, ο συνδυασμός δαρουναβίρης με ριτοναβίρη οδήγησε σε μικρή αύξηση στην επίδραση των παραμέτρων των ερυθροκυττάρων, στο ήπαρ και στο θυρεοειδή αδέν και σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ίνωσης των νησιδίων του παγκρέατος (μόνο σε αρσενικούς αρουραίους) σε σύγκριση με τη θεραπεία δαρουναβίρης χορηγούμενης μόνη της. Στους σκύλους, δεν ταυτοποιήθηκαν σημαντικά μείζονα τοξικολογικά ευρήματα ή όργανα-στόχοι έως και σε εκθέσεις ισοδύναμες με την κλινική έκθεση στη συνιστώμενη δόση.

Σε μία μελέτη, η οποία διεξήχθη σε αρουραίους, ο αριθμός των ωχρινικών σωματίων και οι εμφυτεύσεις μειώθηκαν παρουσία μητρικής τοξικότητας. Διαφορετικά, δεν υπήρξαν επιδράσεις στο ζευγάρι ή τη γονιμότητα με χορήγηση δαρουναβίρης έως και 1.000 mg/kg/ημέρα και επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα ( $AUC - 0,5$  φορές) από αυτά των ανθρώπων στην κλινικά συνιστώμενη δόση. Μέχρι τα ίδια δοσολογικά επίπεδα, δεν εμφανίστηκε τερατογένεση με τη δαρουναβίρη σε αρουραίους και κουνέλια όταν ήταν σε θεραπεία μόνο με δαρουναβίρη είτε σε ποντίκια όταν ήταν σε θεραπεία με συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Τα επίπεδα έκθεσης ήταν χαμηλότερα από αυτά της συνιστώμενης κλινικής δόσης σε ανθρώπους. Στην εκτίμηση της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους,

η δαρουναβίρη με και χωρίς ριτοναβίρη, προκάλεσε μία παροδική μείωση στην πρόσληψη του σωματικού βάρους στους απογόνους πριν από τον απογαλακτισμό και υπήρξε μικρή καθυστέρηση στο άνοιγμα των οφθαλμών και ωτών. Η δαρουναβίρη σε συνδυασμό με ριτοναβίρη προκάλεσε μία μείωση του αριθμού των νεογνών που παρουσίαζαν αντανακλαστική ανταπόκριση κατά την ημέρα 15 της γαλουχίας και μειωμένη επιβίωση του νεογνού κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Αυτές οι επιδράσεις μπορεί να ήταν δευτερεύουσες της έκθεσης του νεογνού στη δραστική ουσία μέσω του μητρικού γάλακτος και/ή της τοξικότητας στη μητέρα. Δεν επηρεάστηκαν οι λειτουργίες μετά τον απογαλακτισμό με τη χορήγηση δαρουναβίρης μόνη της ή σε συνδυασμό με ριτοναβίρη. Σε νεαρούς αρουραίους που ελάμβαναν δαρουναβίρη μέχρι τις ημέρες 23-26, παρατηρήθηκε αυξημένη θνησιμότητα, με σπασμούς σε ορισμένα ζώα. Η έκθεση στο πλάσμα, στο ήπαρ και στον εγκέφαλο ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με ενήλικες αρουραίους μετά από συγκρίσιμες δόσεις σε mg/kg μεταξύ των ημερών 5 και 11 της ζωής τους. Μετά την ημέρα 23 της ζωής τους, η έκθεση ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενήλικων αρουραίων. Η αυξημένη έκθεση ήταν πιθανή τουλάχιστον εν μέρει εξαιτίας της ανωριμότητας των ενζύμων που μεταβολίζουν το φάρμακο σε νεαρά ζώα. Δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα που να σχετίζεται με τη θεραπεία σε νεαρούς αρουραίους που τους δόθηκε δόση 1.000 mg/kg δαρουναβίρης (εφάπαξ δόση) κατά την ημέρα 26 της ζωής τους ή που τους δόθηκαν 500 mg/kg (επαναλαμβανόμενη δόση) από την ημέρα 23 έως την ημέρα 50 της ζωής τους, και οι εκθέσεις και το τοξικολογικό προφίλ ήταν συγκρίσιμα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες αρουραίους.

Λόγω αβεβαιότητας σχετικά με το ρυθμό ανάπτυξης του ανθρώπινου αιματοεγκεφαλικού φραγμού και των ηπατικών ενζύμων, το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 3 ετών.

Η δαρουναβίρη αξιολογήθηκε για καρκινογόνο δυναμικό με από στόματος χορήγηση μέσω καθετήρα σε ποντίκια και αρουραίους για έως και 104 εβδομάδες. Ημερήσιες δόσεις των 150, 450 και 1.000 mg/kg χορηγήθηκαν σε ποντίκια και δόσεις των 50, 150 και 500 mg/kg χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Σε αρσενικά και θηλυκά και των δύο ειδών παρατηρήθηκαν δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων και καρκινωμάτων. Σημειώθηκαν αδενώματα θυλακοειδών κυττάρων θυρεοειδούς σε αρσενικούς αρουραίους. Η χορήγηση δαρουναβίρης σε ποντίκια ή αρουραίους δεν προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης οποιουδήποτε άλλου καλοήθους ή κακοήθους νεοπλασματος. Οι ηπατοκυτταρικοί και θυρεοειδικοί όγκοι που παρατηρήθηκαν σε τρωκτικά θεωρείται ότι έχουν περιορισμένη συσχέτιση με τον άνθρωπο. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση δαρουναβίρης σε αρουραίους προκάλεσε επαγωγή ηπατικών μικροσωμιακών ενζύμων και αύξησε την αποβολή της θυρεοειδικής ορμόνης, που προδιαθέτουν τους αρουραίους, αλλά όχι τους ανθρώπους, για νεοπλασματα θυρεοειδούς. Στις υψηλότερες δόσεις που δοκιμάστηκαν, οι συστηματικές εκθέσεις (βάσει της AUC) στη δαρουναβίρη όταν συγχορηγήθηκε με ριτοναβίρη ήταν, αναλογικά με εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους στις συνιστώμενες θεραπευτικές δόσεις, πολλαπλάσιες κατά 0,4- έως 0,7-φορές (ποντίκια) και κατά 0,7- έως 1-φορά (αρουραίοι).

Υστερα από 2 χρόνια χορήγησης δαρουναβίρης με εκθέσεις ίδιες ή χαμηλότερες εκείνων του ανθρώπου, παρατηρήθηκαν ηπατικές μεταβολές σε ποντίκια (νέφρωση) και αρουραίους (χρόνια εξελισσόμενη νεφροπάθεια).

Η δαρουναβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή γονιδιοτοξική σε μία πληθώρα δοκιμασιών *in vitro* και *in vivo*, που περιελάμβαναν ανάστροφη μετάλλαξη βακτηριδίων (Ames), χρωμοσωμική εκτροπή σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα και *in vivo* μικροπυρηνική δοκιμασία σε ποντίκια.

### Κομπισιστάτη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Δεν έχουν παρατηρηθεί τερατογόνες επιδράσεις σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας σε αρουραίους και κονίκλους. Σε αρουραίους, μεταβολές στην οστεοποίηση της σπονδυλικής στήλης και των στερνιδίων των εμβρύων παρατηρήθηκαν σε μία δόση, η οποία προκάλεσε σημαντική μητρική τοξικότητα.

*Ex vivo* μελέτες σε κονίκλους και *in vivo* μελέτες σε σκύλους υποδηλώνουν ότι η κομπισιστάτη διαθέτει χαμηλή δυνατότητα για παράταση του διαστήματος QT, και ενδέχεται να παρατείνει ελαφρά το διάστημα PR και να μειώσει τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας σε μέσες συγκεντρώσεις τουλάχιστον 10-φορές υψηλότερες από την ανθρώπινη έκθεση στη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 150 mg.

Μία μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης της κομπισιστάτης σε αρουραίους απεκάλυψε τη δυνατότητα ογκογένεσης ειδικά για το συγκεκριμένο είδος, η οποία θεωρείται ότι δεν σχετίζεται καθόλου με τον άνθρωπο. Μία μακροχρόνια μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια δεν έδειξε καμία δυνατότητα καρκινογένεσης.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη  
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου  
Πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κροσποδιβόνη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη - μερικώς υδρολυμένη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Διοξείδιο τιτανίου  
Τάλκης  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου  
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια  
6 εβδομάδες μετά από το άνοιγμα της φιάλης.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), που περιέχει 30 δισκία, η οποία διαθέτει πώμα ασφαλείας για τα παιδιά από πολυπροπυλένιο (PP) με δακτύλιο ασφαλείας. Μέγεθος συσκευασίας με μία φιάλη.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/967/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Νοεμβρίου 2014  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Ιουλίου 2019

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και σε κάθε επακόλουθη επικαιροποίηση όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REZOLSTA 800 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
δαρουναβίρη/κομπισιστάτη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα)  
και 150 mg κομπισιστάτης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

Να μην χρησιμοποιείται μετά από 6 εβδομάδες από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/967/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

rezolsta

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

REZOLSTA 800 mg/150 mg δισκία  
δαρουναβίρη/κομπισιστάτη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα) και 150 mg κομπισιστάτης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/967/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### REZOLSTA 800 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δαρουναβίρη/κομπισιστάτη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το REZOLSTA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REZOLSTA
3. Πώς να πάρετε το REZOLSTA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το REZOLSTA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το REZOLSTA και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το REZOLSTA;

Το REZOLSTA περιέχει τις δραστικές ουσίες δαρουναβίρη και κομπισιστάτη.

Η δαρουναβίρη ανήκει σε μία ομάδα HIV φαρμάκων που ονομάζονται «αναστολείς της πρωτεάσης» οι οποίοι δρουν μειώνοντας την ποσότητα του HIV στο σώμα σας σε ένα πολύ χαμηλό επίπεδο.

Δίδεται με κομπισιστάτη, η οποία αυξάνει την ποσότητα της δαρουναβίρης στο αίμα σας.

Η θεραπεία με REZOLSTA θα βελτιώσει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (τη φυσική άμυνα του οργανισμού σας) και θα μειώσει τον κίνδυνο να αναπτύξετε νόσους που συνδέονται με τη λοίμωξη από HIV αλλά το REZOLSTA δεν αποτελεί ίαση της HIV λοίμωξης.

##### Ποια είναι η χρήση του;

Το REZOLSTA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 χιλιόγραμμα, οι οποίοι έχουν προσβληθεί από HIV (βλέπε Πώς να πάρετε το REZOLSTA).

Το REZOLSTA πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποιος συνδυασμός φαρμάκων είναι ο καλύτερος για εσάς.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το REZOLSTA

##### Μην πάρετε το REZOLSTA

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στη δαρουναβίρη, την κομπισιστάτη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση **σοβαρών ηπατικών προβλημάτων**. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρος για τη σοβαρότητα της ηπατικής σας νόσου. Μπορεί να είναι απαραίτητοι ορισμένοι επιπρόσθετοι έλεγχοι.

Ενημερώστε τον γιατρό σας για **όλα** τα φάρμακα που παίρνετε, συμπεριλαμβανομένων φαρμάκων που λαμβάνονται από το στόμα, εισπνέονται, ενίονται ή εφαρμόζονται στο δέρμα.

**Μη συνδυάζετε το REZOLSTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**

Εάν παίρνετε κάποιο από αυτά, ζητήστε από τον γιατρό σας να αλλάξετε σε άλλο φάρμακο.

<b>Φάρμακο</b>	<b>Σκοπός του φαρμάκου</b>
<i>Αλφουζοσίνη</i>	για τη θεραπεία της υπερτροφίας του προστάτη
<i>Αμιοδαρόνη, βεπριδίλη, δρονεδαρόνη, ιβαμπραδίνη, κινιδίνη, ρανολαζίνη</i>	για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών π.χ. μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός
<i>Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη</i>	για την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων
<i>Αστεμιζόλη ή τερφεναδίνη</i>	για τη θεραπεία συμπτωμάτων αλλεργίας
<i>Κολχικίνη (εάν έχετε νεφρικά/ηπατικά προβλήματα)</i>	για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού τυρετού
<i>Το προϊόν συνδυασμού λοπιναβίρης/ριτοναβίρης</i>	φάρμακο κατά του HIV
<i>Ριφαμπικίνη</i>	για τη θεραπεία ορισμένων λοιμώξεων όπως η φυματίωση
<i>Λουρασιδόνη, πιμοζίδη, κουετιαπίνη ή σερινδόλη</i>	για τη θεραπεία ψυχιατρικών καταστάσεων
<i>Αλκαλοειδή της εργοταμίνης, όπως εργοταμίνη, διϋδροεργοταμίνη, εργομετρίνη και μεθυλεργονοβίνη</i>	για τη θεραπεία των πονοκεφάλων της ημικρανίας
<i>Σισαπρίδη</i>	για τη θεραπεία ορισμένων στομαχικών καταστάσεων
<i>Υπερικό/βαλσαμόχορτο (Hypericum perforatum)</i>	ένα φυτικό προϊόν που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη
<i>Ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη</i>	για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C
<i>Λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και λομιταπίδη</i>	για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης
<i>Τριαζολάμη ή από στόματος (λαμβανόμενη από το στόμα) μιδαζολάμη</i>	για να σας βοηθήσει να κοιμηθείτε και/ή να ανακουφίσει το άγχος
<i>Σιλντεναφίλη</i>	για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής, η οποία ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Υπάρχουν και άλλες χρήσεις της σιλντεναφίλης. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παράγραφο «Άλλα φάρμακα και REZOLSTA».
<i>Αβαναφίλη</i>	για τη θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας
<i>Τικαγρελόρη</i>	για να βοηθήσει τη διακοπή της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων στη θεραπεία ασθενών με ιστορικό καρδιακής προσβολής
<i>Ναλοξεγκόλη</i>	για τη θεραπεία της οφειλόμενης στα οπιοειδή δυσκοιλιότητας
<i>Δαποξετίνη</i>	για τη θεραπεία της πρόωρης εκσπερμάτισης
<i>Δομπεριδόνη</i>	για τη θεραπεία της ναυτίας και του έμετου

**Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το REZOLSTA.

Τα άτομα που λαμβάνουν REZOLSTA ενδέχεται να συνεχίσουν να αναπτύσσουν λοιμώξεις ή άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τη λοίμωξη HIV. Πρέπει να διατηρείτε τακτική επικοινωνία με τον γιατρό σας.

Στα άτομα που λαμβάνουν το REZOLSTA ενδέχεται να παρουσιαστεί δερματικό εξάνθημα. Όχι συχνά το εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή δυνητικά απειλητικό για τη ζωή. Παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό σας οποτεδήποτε εμφανίσετε εξάνθημα.

Σε ασθενείς που παίρνουν REZOLSTA και ραλτεγκραβίρη (για λοίμωξη από τον ιό HIV) μπορεί να εμφανιστούν εξανθήματα (συνήθως ήπια ή μέτρια) σε μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε ασθενείς που παίρνουν οποιοδήποτε από τα δύο φάρμακα ξεχωριστά.

Το REZOLSTA έχει χρησιμοποιηθεί μόνο σε περιορισμένο αριθμό ασθενών 65 ετών ή άνω. Εάν ανήκετε σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, συζητήστε με τον γιατρό σας εάν μπορείτε να χρησιμοποιήσετε το REZOLSTA.

Βεβαιωθείτε ότι ελέγξατε τα ακόλουθα σημεία και ενημερώστε τον γιατρό σας εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε εσάς.

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε προηγούμενα **προβλήματα με το ήπαρ σας**, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β ή C. Ο γιατρός σας μπορεί να αξιολογήσει πόσο σοβαρή είναι η ηπατική σας νόσος πριν αποφασίσει εάν μπορείτε να πάρετε REZOLSTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε **προβλήματα με τους νεφρούς σας**. Ο γιατρός σας θα εξετάσει προσεκτικά εάν θα πρέπει να σας χορηγήσει θεραπεία με REZOLSTA.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **διαβήτη**. Το REZOLSTA μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **συμπτώματα λοίμωξης** (για παράδειγμα διογκωμένους λεμφαδένες και πυρετό). Σε κάποιους ασθενείς με προχωρημένη λοίμωξη HIV και ιστορικό ασυνήθιστων λοιμώξεων που οφείλονται σε εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακή λοίμωξη), μπορεί να προκύψουν σημεία και συμπτώματα φλεγμονής από προηγούμενες λοιμώξεις αμέσως μετά από την έναρξη της HIV θεραπείας. Θεωρείται ότι τα συμπτώματα αυτά οφείλονται στη βελτίωση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού, βοηθώντας τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις που μπορεί να προϋπάρχουν χωρίς έκδηλα συμπτώματα.
- Εκτός από τις ευκαιριακές λοιμώξεις, **αυτοάνοσες διαταραχές** (μία κατάσταση που εμφανίζεται όταν το ανοσοποιητικό σύστημα επιτίθεται σε υγιή ιστό του σώματος) μπορεί επίσης να εμφανιστούν μετά την έναρξη λήψης φαρμάκων για τη θεραπεία της HIV λοίμωξης. Αυτοάνοσες διαταραχές μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα λοίμωξης ή άλλα συμπτώματα, όπως μυϊκή αδυναμία, αδυναμία που αρχίζει στα χέρια και τα πόδια και κινείται επάνω προς τον κορμό του σώματος, αίσθημα παλμών, τρόμο ή υπερκινητικότητα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως προκειμένου να σας δοθεί η απαραίτητη αγωγή.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε **αιμοφιλία**. Το REZOLSTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε **αλλεργικός σε σουλφοναμίδια** (π.χ. χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν συγκεκριμένες λοιμώξεις).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε **μυοσκελετικά προβλήματα**. Μερικοί ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία μπορεί να αναπτύξουν μία ασθένεια των οστών που ονομάζεται οστεονέκρωση (θάνατος του οστίτη ιστού που προκαλείται από απώλεια παροχής αίματος στο οστό). Κάτι τέτοιο είναι περισσότερο πιθανό με μακροχρόνια HIV θεραπεία, περισσότερο σοβαρές βλάβες στο ανοσοποιητικό σύστημα, υπερβολικό βάρος ή χρήση αλκοόλ ή άλλων φαρμάκων που ονομάζονται κορτικοστεροειδή. Σημεία της οστεονέκρωσης είναι δυσκαμψία των αρθρώσεων, πόνοι (ιδιαίτερα του ισχίου, του γόνατου και του ώμου) και δυσκολία στην κίνηση. Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

**Το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά μικρότερα των 12 ετών, ή με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 χιλιόγραμμα.**

### **Άλλα φάρμακα και REZOLSTA**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα.

Υπάρχουν κάποια φάρμακα που **δεν πρέπει να τα συνδυάσετε** με το REZOLSTA. Αυτά τα φάρμακα αναφέρονται παραπάνω με τον τίτλο «**Μη συνδυάζετε το REZOLSTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα:**»

Το REZOLSTA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλο αντι-ικό φάρμακο που περιέχει ενισχυτικό παράγοντα της δράσης ή άλλο αντι-ικό που απαιτεί ενίσχυση της δράσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να τροποποιηθεί η δοσολογία άλλων φαρμάκων. Για το λόγο αυτό πάντα ενημερώνετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλα φάρμακα κατά του HIV και ακολουθήστε προσεκτικά τις οδηγίες του γιατρού σας αναφορικά με το ποια φάρμακα μπορούν να συνδυαστούν.

Οι επιδράσεις του REZOLSTA μπορεί να μειωθούν εάν λαμβάνετε κάποιο από τα ακόλουθα προϊόντα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Βοσεντάνη* (για τη θεραπεία της καρδιοπάθειας)
- *Δεξαμεθαζόνη* (ενέσιμη) (κορτικοστεροειδές)
- *Εφαβιρένζη, ετραβιρίνη, νεβιραπίνη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από HIV)
- *Ριφαπεντίνη, ριφαμπουτίνη* (για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων).

Οι επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να επηρεαστούν εάν λαμβάνετε REZOLSTA και ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν λαμβάνετε:

- *Αμλοδιπίνη, καρβεντιλόλη, διλτιαζέμη, δισοπυραμίδη, φελοδιπίνη, φλεκαϊνίδη, λιδοκαΐνη, μετοπρολόλη, μεξιλετίνη, νικαρδιπίνη, νιφεδιπίνη, προπαφαινόνη, τιμολόλη, βεραπαμίλη* (για την καρδιοπάθεια) καθώς η θεραπευτική επίδραση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- *Απιζαμπάνη, δαβιγατράνη ετεζιλική, εδοξαμπάνη, ριβαροξαμπάνη, βαρφαρίνη, κλοπιδογρέλη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος) καθώς η θεραπευτική τους επίδραση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μεταβληθούν.
- *Κλοναζεπάμη* (για την πρόληψη των σπασμών).
- Ορμονικά αντισυλληπτικά με βάση τα οιστρογόνα και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Το REZOLSTA μπορεί να μειώσει την αποδοτικότητά τους. Όταν χρησιμοποιούνται ως μέθοδος αντισύλληψης, συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων μη ορμονικής αντισύλληψης.
- *Αιθινυλοιστραδιόλη/δρροσπιρενόνη*. Το REZOLSTA μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων καλίου λόγω της δρροσπιρενόνης.
- *Ατορβαστατίνη, φλουβαστατίνη, πιταβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη* (για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης). Ο κίνδυνος μυϊκής βλάβης μπορεί να είναι αυξημένος. Ο γιατρός σας θα αξιολογήσει ποιο σχήμα μείωσης των επιπέδων της χοληστερόλης είναι κατάλληλο για τη δική σας συγκεκριμένη κατάσταση.
- *Κυκλοσπορίνη, εβερόλιμους, τακρόλιμους, σιρόλιμους* (για την καταστολή του ανοσοποιητικού σας συστήματος) καθώς η θεραπευτική επίδραση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.
- *Κορτικοστεροειδή, συμπεριλαμβανομένης της βηταμεθαζόνης, της βουδεσονίδης, της φλουτικαζόνης, της μομεταζόνης, της πρεδνιζόνης και της τριαμσινολόνης*. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αλλεργιών, άσθματος, φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, φλεγμονωδών καταστάσεων του δέρματος, των ματιών, των αρθρώσεων και των μυών, καθώς και άλλων φλεγμονωδών καταστάσεων. Αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται συνήθως από στόματος, εισπνέονται, ενίονται ή εφαρμόζονται στο δέρμα. Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση εναλλακτικών παραγόντων, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν μόνο κατόπιν ιατρικής αξιολόγησης και υπό στενή παρακολούθηση από τον γιατρό σας για ανεπιθύμητες ενέργειες από τα κορτικοστεροειδή.
- *Βουπρενορφίνη/ναλοξόνη, μεθαδόνη* (φάρμακα για τη θεραπεία της εξάρτησης από τα οπιοειδή)
- *Σαλμετερόλη* (φάρμακο για τη θεραπεία του άσθματος)
- *Αρτεμεθέρη/λουμφαντρίνη* (συνδυασμός φαρμάκων για τη θεραπεία της ελονοσίας)
- *Δασατινίμπη, ιρινοτεκάνη, νιλοτινίμπη, βινβλαστίνη, βινκριστίνη* (φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου)
- *Περφεναζίνη, ρισπεριδόνη, θειοριδαζίνη* (ψυχιατρικά φάρμακα)
- *Κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη* (φάρμακα για τη θεραπεία των διαταραχών του ύπνου ή το άγχος)

- *Σιλντεναφίλη, τανταλαφίλη, βαρντεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή για τη θεραπεία μίας καρδιακής και πνευμονικής διαταραχής, η οποία ονομάζεται πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)
- *Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη* (για τη θεραπεία της λοίμωξης από ηπατίτιδα C)
- *Φεστοτεροδίνη, σολιφενασίνη* (για τη θεραπεία ουρολογικών διαταραχών).

Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να κάνετε κάποιες επιπλέον εξετάσεις αίματος και η δοσολογία άλλων φαρμάκων μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει επειδή είτε η θεραπευτική τους δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους, είτε η θεραπευτική δράση ή οι ανεπιθύμητες ενέργειες του REZOLSTA μπορεί να επηρεαστούν με το συνδυασμό. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε:

- *Δαβιγατράνη ετεζιλική, εδοξαμπάνη, βαρφαρίνη* (για τη μείωση της πήξης του αίματος)
- *Αλφαιντανίλη* (ενέσιμο, ισχυρή και άμεσης δράσης, παυσίπονο που χρησιμοποιείται για χειρουργικές πράξεις)
- *Διγοξίνη* (για τη θεραπεία συγκεκριμένων καρδιακών διαταραχών)
- *Κλαριθρομυκίνη* (αντιβιοτικό)
- *Κλοτριμαζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ισαβουκοναζόλη, ποζακοναζόλη*, (έναντι των μυκητιασικών λοιμώξεων). Η *βορικοναζόλη* θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από κλινική αξιολόγηση.
- *Ριφαμπουτίνη* (κατά των βακτηριακών λοιμώξεων)
- *Τανταλαφίλη, σιλντεναφίλη, βαρντεναφίλη* (για τη στυτική δυσλειτουργία ή την υψηλή πίεση του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία)
- *Αμιτριπυλίνη, δεσιπραμίνη, ιμιπραμίνη, νοτριπυλίνη, παροξετίνη, σερατραλίνη, τραζοδόνη* (για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και του άγχους)
- *Μαραβιρόκη* (για τη θεραπεία λοίμωξης από τον ιό HIV)
- *Κολχικίνη* (για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας ή του οικογενούς μεσογειακού πυρετού). Εάν έχετε νεφρική και/ή ηπατική δυσλειτουργία δείτε την παράγραφο «**Μη συνδυάζετε το REZOLSTA με κανένα από τα παρακάτω φάρμακα**».
- *Μποξεντάνη* (για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης του αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία).
- *Βουσιρόνη, κλοραζεπάτη, διαζεπάμη, εσταζολάμη, φλουραζεπάμη, ζολπιδέμη, μιδαζολάμη* όταν χρησιμοποιείται ως ένεση (φάρμακα για τη θεραπεία της δυσκολίας στον ύπνο και/ή του άγχους)
- *Μετφορμίνη* (για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2)
- *Φαιντανύλη, οξυκωδόνη, τραμαδόλη* (για τη θεραπεία του πόνου).

Αυτός δεν είναι ένας πλήρης κατάλογος φαρμάκων. Ενημερώστε τον επαγγελματία της υγείας σας σχετικά με **όλα** τα φάρμακα που λαμβάνετε.

### Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Έγκυες γυναίκες δεν πρέπει να παίρνουν το REZOLSTA.

Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα βρέφη που θηλάζουν, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν εάν λαμβάνουν REZOLSTA.

Ο θηλασμός δεν συνιστάται σε γυναίκες που ζουν με τον ιό HIV, καθώς η λοίμωξη από τον ιό HIV μπορεί να μεταδοθεί στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος. Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε, θα πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν αισθανθείτε ζάλη μετά από τη λήψη του REZOLSTA.

### Το REZOLSTA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

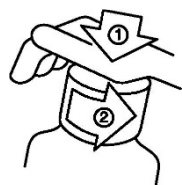
### 3. Πώς να πάρετε το REZOLSTA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

Πρέπει να λαμβάνετε το REZOLSTA καθημερινά και πάντα μαζί με τροφή. Το REZOLSTA δεν μπορεί να δράσει σωστά χωρίς τροφή. Πρέπει να καταναλώνετε ένα γεύμα ή σνακ μέσα σε 30 λεπτά πριν από τη λήψη του REZOLSTA. Το είδος της τροφής δεν είναι σημαντικό.

- Καταπιείτε ολόκληρο το δισκίο με ένα πόσιμο υγρό όπως νερό ή γάλα. Εάν δυσκολεύεστε στην κατάποση του REZOLSTA, ενημερώστε τον γιατρό σας. Το δισκίο μπορεί να κοπεί χρησιμοποιώντας έναν κόφτη δισκίων. Μετά την κοπή του δισκίου, θα πρέπει να λαμβάνεται αμέσως ολόκληρη η δόση (και τα δύο μισά) με ένα υγρό, όπως νερό ή γάλα.
- Λαμβάνετε τα άλλα φάρμακά σας για τον HIV που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το REZOLSTA, όπως σας έχει συστήσει ο γιατρός σας.

#### Αφαίρεση του πώματος ασφαλείας για τα παιδιά



Η πλαστική φιάλη έχει ένα πώμα ασφαλείας για τα παιδιά και πρέπει να ανοιχτεί ως εξής:

- Πιέστε το πλαστικό βιδωτό πώμα προς τα κάτω περιστρέφοντάς το αριστερόστροφα.
- Αφαιρέστε το ξεβιδωμένο πώμα.

#### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση REZOLSTA από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το REZOLSTA

Εάν το παρατηρήσετε **εντός 12 ωρών**, πρέπει να πάρετε αμέσως το δισκίο. Λαμβάνετε πάντα μαζί με τροφή. Εάν το παρατηρήσετε **μετά από 12 ώρες**, τότε παραλείψτε αυτή τη δόση και λάβετε τις επόμενες δόσεις ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

#### Εάν κάνετε εμετό μετά τη λήψη του REZOLSTA

Εάν κάνετε εμετό **εντός 4 ωρών** από τη λήψη του φαρμάκου, θα πρέπει να ληφθεί άλλη μία δόση του REZOLSTA μαζί με τροφή το συντομότερο δυνατό. Εάν κάνετε εμετό σε διάστημα **μεγαλύτερο των 4 ωρών** μετά τη λήψη του φαρμάκου, τότε δεν χρειάζεται να λάβετε άλλη δόση του REZOLSTA έως την επόμενη κανονικά προγραμματισμένη χρονική στιγμή.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας **εάν δεν είστε σίγουροι** για το τι πρέπει να κάνετε εάν παραλείψετε μία δόση ή κάνετε εμετό.

#### Μην σταματήσετε τη λήψη του REZOLSTA χωρίς να μιλήσετε πρώτα με τον γιατρό σας

Αφού η θεραπεία έχει ξεκινήσει, δεν πρέπει να σταματήσει χωρίς οδηγία από τον γιατρό.

Τα φάρμακα κατά του HIV μπορεί να σας κάνουν να αισθανθείτε καλύτερα. Ακόμα και όταν αισθανθείτε καλύτερα, μην σταματήσετε τη λήψη του REZOLSTA. Μιλήστε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του HIV ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου ζωής, ενώ στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος, ορισμένες φορές οφείλεται σε αυτά καθαυτά τα φάρμακα κατά του HIV. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις για τις μεταβολές αυτές.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες**  
Έχουν αναφερθεί ηπατικά προβλήματα που περιστασιακά μπορεί να είναι σοβαρά. Ο γιατρός σας θα πρέπει να διεξάγει εξετάσεις αίματος πριν ξεκινήσετε το REZOLSTA. Εάν έχετε λοίμωξη από χρόνια ηπατίτιδα Β ή C, ο γιατρός σας θα πρέπει να ελέγχει τις εξετάσεις αίματός σας πιο συχνά διότι διατρέχετε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικών προβλημάτων. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα των ηπατικών προβλημάτων. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού τμήματος των οφθαλμών σας, σκουρόχρωμα (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα (κενώσεις του εντέρου), ναυτία, έμετο, απώλεια της όρεξης, πόνος ή πόνο και δυσφορία στη δεξιά πλευρά κάτω από τα πλευρά σας.

Μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι το δερματικό εξάνθημα (πιο συχνά όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ραλτεγκραβίρη), φαγούρα. Το εξάνθημα είναι συνήθως ήπιο έως μέτριο. Ένα δερματικό εξάνθημα μπορεί επίσης να είναι σύμπτωμα μίας σπάνιας σοβαρής κατάστασης. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να μιλήσετε με τον γιατρό σας εάν αναπτύξετε ένα εξάνθημα. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλευσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα συμπτώματά σας ή εάν πρέπει να διακοπεί το REZOLSTA.

Άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν εμφανιστεί σε έως 1 ασθενή στους 10, ήταν διαβήτης. Η φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) έχει αναφερθεί σε έως 1 ασθενή στους 100.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- διάρροια, ναυτία.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- αλλεργικές αντιδράσεις όπως φαγούρα
- μειωμένη όρεξη
- ανώμαλα όνειρα
- έμετος, πόνος ή διόγκωση της κοιλιάς, δυσπεψία, μετεωρισμός
- μυϊκός πόνος
- κούραση
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος, όπως σε ορισμένες εξετάσεις για το ήπαρ ή τους νεφρούς σας. Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει αυτά τα αποτελέσματα.
- αδυναμία.

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- συμπτώματα λοίμωξης ή αυτοάνοσων διαταραχών (φλεγμονώδες σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού)
- οστεονέκρωση (θάνατος οστίτη ιστού που οφείλεται σε απώλεια παροχής αίματος στο οστό)
- αύξηση του στήθους
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος, όπως σε ορισμένες εξετάσεις για το πάγκρεας, υψηλά επίπεδα σακχάρου, μη φυσιολογικά επίπεδα «λιπιδίων» (λιπαρά). Ο γιατρός σας θα σας εξηγήσει αυτά τα αποτελέσματα.
- αλλεργικές αντιδράσεις, όπως κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση), σοβαρό πρήξιμο του δέρματος και άλλων ιστών (πιο συχνά των χειλέων ή των ματιών)



- σοβαρό εξάνθημα με φλύκταινες και ξεφλούδισμα του δέρματος, ιδίως γύρω από το στόμα, τη μύτη, τα μάτια και τα γεννητικά όργανα.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- μία αντίδραση που ονομάζεται DRESS [σοβαρό εξάνθημα που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, κόπωση, οίδημα στο πρόσωπο ή τους λεμφαδένες, αυξημένα ηωσινόφιλα (είδος λευκών αιμοσφαιρίων), επιδράσεις στο συκώτι, τους νεφρούς ή τους πνεύμονες]
- κρύσταλλοι δαρουναβίρης στους νεφρούς που προκαλούν νεφρική νόσο.

Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα: ένα εξάνθημα μπορεί να γίνει σοβαρό ή δυνητικά απειλητικό για τη ζωή:

- εξάνθημα με φλύκταινες ή απολέπιση του δέρματος στο μεγαλύτερο μέρος του σώματος
- ερυθρό εξάνθημα με μικρά πυώδη εξογκώματα που μπορεί να εξαπλωθεί σε όλο το σώμα, μερικές φορές με πυρετό.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι τυπικές των φαρμάκων για τον HIV που ανήκουν στην ίδια οικογένεια με το REZOLSTA. Αυτές είναι:

- μυϊκός πόνος, ευαισθησία ή αδυναμία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, αυτές οι μυϊκές διαταραχές ήταν σοβαρές.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το REZOLSTA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Να μην χρησιμοποιείται αυτό το φάρμακο μετά από 6 εβδομάδες από το πρώτο άνοιγμα της φιάλης.

Το REZOLSTA δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το REZOLSTA**

- Οι δραστικές ουσίες είναι η δαρουναβίρη και η κομπισιστάτη. Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg δαρουναβίρης (ως αιθανολικό εστέρα) και 150 mg κομπισιστάτης.
- Τα άλλα συστατικά είναι υπρομελλόζη, πυριτωμένη μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου, κροσποβιδόνη και στεατικό μαγνήσιο. Η επικάλυψη με λεπτό υμένιο περιέχει πολυβινυλακόλη - μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου, πολυαιθυλενογλυκόλη (macrogol), τάλκη, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου και μέλαν οξείδιο του σιδήρου.

## **Εμφάνιση του REZOLSTA και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, ροζ χρώματος, ωοειδούς σχήματος, που φέρει την ένδειξη TG στη μία πλευρά και 800 στην άλλη πλευρά.  
30 δισκία σε μία πλαστική φιάλη.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

## **Παρασκευαστής**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

### **България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

### **Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

### **Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858  
janssenhu@its.jnj.com

### **Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

### **Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

### **Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

### **Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

### **Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

### **Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

### **Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

### **España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
contacto@its.jnj.com

### **Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

### **France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

### **Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.