

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato (*cobicistatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Rausva ovali 23 mm x 11,5 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „800“, o kitoje – „TG“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

REZOLSTA yra skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijos gydymui 18 metų ar vyresniems suaugusiems derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Kaip vartoti REZOLSTA, sprendžiama pagal genotipo tyrimų rezultatus (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas.

#### Dozavimas

##### *Pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG*

Rekomenduojamas dozavimo planas yra viena plėvele dengta REZOLSTA tabletė vieną kartą per parą valgant.

##### *Pacientai, kuriems buvo taikytas ARG*

Viena plėvele dengta REZOLSTA tabletė vieną kartą per parą valgant gali būti skiriama pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM\*) ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje yra  $< 100\ 000$  kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis yra  $\geq 100$  ląstelių  $\times 10^6/l$  (žr. 4.1 skyrių).

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

Visiems kitiems pacientams, kuriems taikytas ARG, arba kuriems neįmanoma atikti ŽIV-1 genotipo tyrimų, REZOLSTA netinka ir reikia pasirinkti gydymą kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Informaciją apie dozavimą žr. kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

##### *Patarimas praleidus dozę*

Jei REZOLSTA dozė buvo praleista dar nepraėjus 12 valandų nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą REZOLSTA dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyviems žmonėms*

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl vyresniems nei 65 metų pacientams REZOLSTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Farmakokinetinių duomenų apie REZOLSTA vartojimą pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu nėra.

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami kepenų sistemoje. Atskiri darunaviro/ritonaviro ir kobicistato tyrimai parodė, kad pacientams, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, tačiau šiems pacientams REZOLSTA vartoti reikia atsargiai.

Duomenų apie darunaviro arba kobicistato vartojimą pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nėra. Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, darunaviro ir (arba) kobicistato ekspozicija organizme galėtų didėti, o vaistinio preparato saugumo savybės pablogėti. Dėl šių ypatumų REZOLSTA draudžiama skirti pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotą kreatinino klirensą. Gydomo REZOLSTA negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojamas vaistinis preparatas (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviro disoproksilis (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipivoksilis) reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Remiantis labai ribotu kobicistato ir darunaviro šalinimu per inkstus, nėra specialių atsargumo priemonių ir nereikia koreguoti REZOLSTA dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu. Darunaviras, kobicistatas arba jų derinys netirtas pacientams, kuriems skiriama dializė ir todėl jokių rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Daugiau informacijos yra kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

### *Vaikų populiacija*

REZOLSTA saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 3 iki 17 metų dar neištirti (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius). Duomenų nėra. REZOLSTA negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikų populiacijos pacientams, kadangi yra abejonių dėl saugumo (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

### *Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis*

Gydomas REZOLSTA nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo REZOLSTA negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios gydymo REZOLSTA metu pastojo, gydymą reikia pakeisti alternatyviu, žr. 4.4 ir 4.6 skyrius. Kaip alternatyvą galima apsvarstyti gydymą darunaviro / ritonaviro deriniu.

## Vartojimo metodas

### *Vartoti per burną*

Siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa darunaviro ir kobicistato dozė, tabletę reikia nuryti visą. Pacientus reikia įspėti, kad REZOLSTA reikia vartoti per 30 min. po valgio (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu.

Vartojimas kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais dėl galimo gydomojo poveikio praradimo (žr. 4.5 skyrių):

- karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- rifampicinu;
- lopinaviru/ritonaviru;
- jonažolės preparatu (*Hypericum perforatum*).

Vartojimas kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais dėl galimų sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reiškinių (žr. 4.5 skyrius):

- alfuzozinu;
- amjodaronu, bepridiliu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu, ranolazinu;
- astemizolu, terfenadinu;
- kolchicinu, kai vartojama pacientams, sergantiems inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.5 skyrių);
- rifampicinu;
- skalsių alkaloidais (pvz., dihidroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu, metilergonovinu);
- cisapridu;
- dapoksetinu;
- domperidonu;
- naloksegolu;
- lurazidonu, pimozidu, kvetiapinu, sertindolu (žr. 4.5 skyrių);
- elbasviru/grazopreviru;
- triazolamu, geriamuoju midazolamu (apie atsargumo priemones vartojant midazolamą parenteriniu būdu žr. 4.5 skyriuje);
- sildenafiliu (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti), avanafilium;
- simvastatinu, lovastatinu ir lomitapidu (žr. 4.5 skyrių);
- dabigatranu, tikagreloru.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, reikia atlikti atsparumo tyrimus.

Darunaviras daugiausia jungiasi su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo priklauso nuo koncentracijos ir nurodo jungimosi įsotinimą. Todėl negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

#### Pacientai, kuriems buvo taikytas ARG

REZOLSTA nereiktų vartoti anksčiau gydytiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau DRV-ASM arba ŽIV-1 RNR kiekis yra  $\geq 100\,000$  kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra  $< 100$  ląstelių  $\times 10^6/l$  (žr. 4.2 skyrių).

Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu planu (OPP), kitokiu nei gydymu  $\geq 2$  NATI, šioje grupėje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

## Nėštumas

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviro ekspoziciją, kai  $C_{min}$  sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviro ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui iš motinos riziką. Todėl gydymo REZOLSTA negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastojo gydymo REZOLSTA metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti darunavirą su maža ritonaviro doze.

## Senyviems žmonėms

Kadangi duomenys apie 65 metų ir vyresnių ligonių gydymą REZOLSTA yra riboti, todėl reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniaisiais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

## Sunkios odos reakcijos

Darunaviro/ritonaviro klinikinio vystymo programos metu (n = 3 063) apie sunkias odos reakcijas, kurias gali lydėti karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimas, buvo pranešta 0,4 % pacientų. Retais atvejais (< 0,1 %) pasireiškė DRESS (vaistų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) bei Stivenso ir Džonsono sindromas, o po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksiinę epidermio nekrolizę ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, REZOLSTA vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslėmis, burnos pažaida, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti gydymo režimai su darunaviru/ritonaviru ir raltegraviru, palyginti su pacientais, kurie vartojo darunavirą/ritonavirą be raltegraviro arba raltegravirą be darunaviro/ritonaviro (žr. 4.8 skyrių).

## Alergija sulfonamidams

Darunaviro sudėtyje yra sulfonamido dalis. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, REZOLSTA vartoti reikia atsargiai.

## Hepatotoksinis poveikis

Vartojant darunaviro ir ritonaviro derinį, buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (t. y. ūminis hepatitas, citolizinis hepatitas). Klinikinio vystymo programos metu (n = 3 063) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas darunaviru/ritonaviru. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergančius lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurie gali būti mirtini. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydymą REZOLSTA, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo REZOLSTA mėnesių.

Jeigu pacientui vartojant REZOLSTA atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip

nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegalija), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

### Gretutinės būklės

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

REZOLSTA, darunaviro arba kobicistato veiksmingumas ir saugumas ligoniams, kurie serga sunkiais gretutiniais kepenų funkcijos sutrikimais, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, REZOLSTA vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, REZOLSTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotą kreatinino klirensą. Skiriant REZOLSTA pacientams, kuriems pagal apskaičiuotą kreatinino klirensą koreguojamas gydymas ir kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, reikia atsižvelgti į šį poveikį kreatinino koncentracijai serume, dėl kurio sumažėja apskaičiuotas kreatinino klirensas. Daugiau informacijos yra kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Gydymo REZOLSTA negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojami vienas ar keli vaistiniai preparatai (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviro disoproksilis (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipivoksilis) reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti dozę nėra. Daug darunaviro ir kobicistato būna susijungusio su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina, kad daug jų pasišalintų atliekant hemodializę ar peritoninę dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofoviro dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika nei gydymo schemas, į kurias įeina tenofoviro dizoproksilis be kobicistato.

#### *Hemofilija sergantys pacientai*

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais ŽIV (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas ŽIV PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo ŽIV PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius asmenis reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

### Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

### Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą bei didesnę kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie išsivysčiusius osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Ligoniams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

## Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant darunavirą su maža ritonaviro doze, buvo stebimi paprastosios ir juostinės pūslelinės paaktyvėjimo atvejai.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

## Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteino inhibitoriais, pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistų sąveika (žr. 4.5 skyrių).

REZOLSTA negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo, kadangi dozavimo rekomendacijos tokiame deriniu nenustatytos. REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra ritonaviro arba pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įeina ritonaviro arba kobicistato.

Skirtingai nuo ritonaviro, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 induktorius. Keičiant farmakokinetikos stipriklį iš ritonaviro kobicistatu, pirmąsias dvi gydymo REZOLSTA savaites reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač jei vartojant ritonavirą kaip farmakokinetikos stipriklį kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos arba koreguojamos.

## Vaikų populiacija

REZOLSTA nerekomenduojama vartoti vaikams (nuo 3 iki 17 metų amžiaus). REZOLSTA neturėtų būti skiriamas jaunesniems kaip 3 metų vaikams (žr. 4.2 ir 5.3 skyrius).

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Kadangi REZOLSTA sudėtyje yra darunaviro ir kobicistato, todėl sąveikos, kurios buvo nustatytos atlikus tyrimus su darunaviru (vartojant kartu su kobicistatu ar su maža ritonaviro doze) ar kobicistatu, parodo sąveikas, kurios gali pasireikšti vartojant REZOLSTA. Sąveikos tyrimai su darunaviru/kobicistatu, darunaviru/ritonaviru ir kobicistatu atlikti tik suaugusiesiems.

## Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti darunaviras/kobicistatas

Darunaviras yra CYP3A inhibitorius, silpnas CYP2D6 inhibitorius ir P-gp inhibitorius. Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir silpnas CYP2D6 inhibitorius. Kobicistatas slopina nešiklius P-glikoproteiną (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3. Kobicistato vartojimas kartu su vaistiniu preparatu, kuris yra šių nešiklių substratas gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. Nėra tikėtina, kad kobicistatas slopintų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19. Nėra tikėtina, kad kobicistatas aktyvintų CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 arba P-gp (MDR1). Kartu vartojant darunavirą/kobicistatą ir vaistinius preparatus, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP3A, gali padidėti tokių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, ir tai gali sustiprinti arba pailginti jų gydomąjį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas.

Todėl REZOLSTA negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie labai priklausomi nuo CYP3A klirenso ir kurių padidėjusi sisteminė ekspozicija yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas) (žr. 4.3 skyrių).

#### Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro/kobicistato ekspozicija

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant juos kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą (pvz., efavirenu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, rifampicinu, rifapentinu, rifabutinu, jonažolės turinčiais preparatais), gali padidėti darunaviro ir kobicistato klirensas, dėl ko sumažės šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje (žr. 4.3 skyrių ir sąveikos lentelę žemiau).

Vartojant REZOLSTA su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą (pvz., azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, tokiais kaip klotrimazolas), gali sumažėti darunaviro ir kobicistato klirensas, dėl ko gali padidėti darunaviro ir kobicistato koncentracijos plazmoje. Ši tarpusavio sąveika yra išvardyta toliau pateiktoje lentelėje.

REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su preparatais arba gydymo planais, kurių sudėtyje yra ritonaviro arba kobicistato. REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su atskiromis REZOLSTA sudėtinėmis dalimis (darunaviru arba kobicistatu). REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, reikalaujančiais farmakokinetinio sustiprinimo, kadangi dozavimo rekomendacijos tokiems deriniams nenustatytos.

#### Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Tikėtina sąveika tarp REZOLSTA ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų išvardyta toliau esančioje lentelėje ir remiasi nustatytais sąveikomis su darunviru/ritonaviru, darunaviru/kobicistatu ir su kobicistatu.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos stipriklis, todėl gali būti skirtingos rekomendacijos darunaviro vartojimui kartu su kitu skiriamu vaistu. Todėl darunaviro ir kitų vaistų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis. Žemiau esančioje lentelėje yra nurodyta, kada rekomendacijos REZOLSTA skiriasi nuo rekomendacijų darunavirui, sustiprintam maža ritonaviro doze. Daugiau informacijos žr. PREZISTA preparato charakteristikų santraukoje.

Toliau išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su REZOLSTA vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

<b>SĄVEIKA IR DOZAVIMO VARTOJANT KARTU SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS REKOMENDACIJOS</b>		
<b>Vaistiniai preparatai pagal vartojimo sritį</b>	<b>Sąveika</b>	<b>Vartojimo kartu rekomendacijos</b>
<b>ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI</b>		
<b><i>Integrinės gijos pernašos inhibitoriai</i></b>		
Dolutegraviras	Remiantis teoriniais svarstymais, nesitikima, kad dolutegraviras turės įtakos REZOLSTA farmakokinetikai.	REZOLSTA ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. REZOLSTA ir raltegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.



<b>ŽIV nukleoz(t)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</b>		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA ir didanoziną galima vartoti nekeičiant dozės. Kai didanozinas vartojamas kartu su REZOLSTA, didanoziną reikia vartoti nevalgius 1 valandą prieš arba 2 valandas po REZOLSTA pavartojimo (kuris vartojamas valgio metu).
Tenofoviro disoproksilis*  *tyrimai atlikti su tenofoviro disoproksilio fumaratu	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins tenofoviro koncentraciją plazmoje. (P-glikoproteino slopinimas)	REZOLSTA ir tenofoviro disoproksilį galima vartoti nekeičiant dozės. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, kai REZOLSTA vartojamas kartu su tenofoviro disoproksiliu, ypač pacientams, kurie serga gretutine sisteme arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų.
Emtricitabinas/tenofoviro alafenamidas	Tenofoviro alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino/tenofoviro alafenamido dozė yra 200/10 mg vieną kartą per parą, vartojant kartu su REZOLSTA.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, stavudinas, zidovudinas, šalinami daugiausiai per inkstus, o abakaviro metabolizmo neveikia CYP), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant REZOLSTA, nesitikima.	REZOLSTA galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės.
<b>ŽIV nenukleoz(t)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)</b>		
Efavirenzas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad efavirenzas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir efavirenzą.  Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
Etravirinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad etravirinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir etraviriną.  Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
Nevirapinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad nevirapinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje, (CYP3A indukcija). Tikėtina, kad REZOLSTA padidins nevirapino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir nevirapiną.  Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.

Rilpivirinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins rilpivirino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA ir rilpiviriną galima vartoti kartu nekeičiant dozės, nes tikėtinas rilpivirino koncentracijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.
<b>CCR5 ANTAGONISTAI</b>		
Maravirokas 150 mg du kartus per parą	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins maraviroko koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojama maraviroko dozė yra 150 mg du kartus per parą, kai vartojama kartu su REZOLSTA. Daugiau informacijos žr. maraviroko preparato charakteristikų santraukoje.
<b>α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA vartojimas kartu su alfuzozinu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<b>ANESTETIKAI</b>		
Alfentanilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins alfentanilio koncentraciją plazmoje.	Vartojant kartu su REZOLSTA gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia ilgalaikis arba vėliau pasireiškiantis kvėpavimo slopinimas.
<b>ANTACIDAI</b>		
Alumini/magnio hidroksidas Kalcio karbonatas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA ir antacidai gali būti vartojami kartu nekeičiant dozės.
<b>ANTIANGININIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (sisteminio poveikio) Meksiletinas Propafenonas  Amjodaronas Bepiridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimas)	Rekomenduojama atsargiai vartoti šiuos antiaritminius preparatus kartu su REZOLSTA ir, jei įmanoma, sekti terapines koncentracijas.  Amjodarono, bepidilio, dronedarono, ivabradino, chinidino arba ranolazino vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins digoksino koncentraciją plazmoje. (P-glikoproteino slopinimas)	Rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią įmanomą digoksino dozę pacientams, vartojantiems REZOLSTA. Vertinant bendrą paciento klinikinę būklę, digoksino dozę reikia atidžiai titruoti, kad būtų pasiektas pageidaujamas klinikinis poveikis.
<b>ANTIBIOTIKAI</b>		
Klaritromicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad klaritromicinas padidins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas) Klaritromicino koncentracijos gali padidėti dėl vartojimo kartu su REZOLSTA. (CYP3A slopinimas)	Klaritromiciną vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai.  Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, informacijos dėl klaritromicino rekomenduojamos dozės turėtų žr. klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje.

<b>ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI</b>		
Apiksabanas Edoksabanas Rivaroksabanas	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant REZOLSTA ir šiuos antikoaguliantus, gali padidėti antikoagulianto koncentracijos, kurios gali padidinti kraujavimo riziką. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir šiuos antikoaguliantus.
Dabigatranas Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant REZOLSTA ir dabigatraną ar tikagrelorą, gali padidėti antikoaguliantų koncentracijos. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas).	REZOLSTA vartojimas kartu su dabigatranu ar tikagreloru yra draudžiamas.  Rekomenduojama vartoti kitus antitrombotinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas ar indukcija (pvz., prazugrelį) (žr. 4.3 skyrių).
Varfarinas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali pakeisti varfarino koncentraciją plazmoje.	REZOLSTA vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
<b>PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad šie prieštraukuliniai vaistiniai preparatai sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	REZOLSTA vartojimas kartu su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Klonazepamas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins klonazepamo koncentracijas. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kartu vartojant REZOLSTA ir klonazepamą.
<b>ANTIDEPRESANTAI</b>		
Vaistažolių preparatai Jonažolė	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad jonažolė sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Jonažolės vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Paroksetinas Sertralinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas) Anksčiau gauti ritonaviru sustiprinto darunaviro duomenys vis dėlto parodė šių antidepresantų koncentracijų plazmoje sumažėjimą (nežinomas mechanizmas). Pastarasis gali būti būdingas ritonavirui.	Jeigu šiuos antidepresantus reikia vartoti su REZOLSTA, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas ir gali reikėti koreguoti antidepresantų dozę.
Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	
<b>VAISTAI NUO DIABETO</b>		
Metforminas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins metformino koncentraciją plazmoje. (MATE1 slopinimas)	Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja REZOLSTA.

<b>VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Domperidonas	Netirta.	REZOLSTA vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
<b>RIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Klotrimazolas Flukonazolas Itrakonazolas Izavukonazolas Pozakonazolas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijos plazmoje gali padidėti vartojant priešgrybelinius vaistinius preparatus. (CYP3A slopinimas ir (arba) P-gp slopinimas)	Vartoti kartu reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę.  Jeigu šiuos vaistinius preparatus reikia skirti kartu, itrakonazolo paros dozė turi būti ne didesnė kaip 200 mg.
Vorikonazolas	Kartu vartojant su REZOLSTA gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracijos.	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su REZOLSTA, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo skyrimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
<b>VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI</b>		
Kolchicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins kolchicino koncentraciją plazmoje. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas)	Jei REZOLSTA reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozė rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Kolchicino vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių).
<b>VAISTINIAI PREPARATAI NUO MALIARIJOS</b>		
Artemeteras/Lumefantrinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins lumefantrino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinį reikia vartoti atsargiai.
<b>PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Rifampicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad rifampicinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Rifampicino ir REZOLSTA vartojimas kartu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).



<b>β-BLOKATORIAI</b>		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA skiriant vartoti kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas ir mažesnė β-blokatorių dozė turėtų būti apsvarstyta.
<b>KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI</b>		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir [arba] CYP2D6 slopinimas)	Šiuos vaistinius preparatus skiriant vartoti kartu su REZOLSTA, rekomenduojamas kliniškinis gydomojo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.
<b>KORTIKOSTEROIDAI</b>		
Kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Sąveika nėra su viena REZOLSTA sudedamąja dalimi netirta.  Vartojant šių vaistinių preparatų kartu su REZOLSTA, gali padidėti jų koncentracijos kraujo plazmoje ir dėl to gali sumažėti kortizolio koncentracijos kraujo serume.	Kartu vartojant REZOLSTA ir kortikosteroidų, kuriuos metabolizuoja CYP3A (pvz., flutikazono propionato arba kitų įkvepiamųjų ar į nosį vartojamų kortikosteroidų) gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, rizika.  Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima nauda pacientui viršija keliamą riziką – tokiu atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireiškė sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstyta alternatyvių kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., į nosį ar įkvepiant vartojamo beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui.
Deksametazonas (sisteminio poveikio)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad deksametazonas (sisteminio poveikio) sumažins darunaviro ir [arba] kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Sisteminio poveikio deksametazoną vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai.
<b>ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Bozentananas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad bozentananas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija) Tikėtina, kad REZOLSTA padidins bozentano koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir bozentaną.

<b>HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI</b>		
<b>NS3-4A inhibitoriai</b>		
Elbasviras/grazopreviras	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (OATP1B ir CYP3A slopinimas)	Elbasviro/grazopreviro vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras / pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas REZOLSTA gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti REZOLSTA kartu su glekapreviru / pibrentasviru.
Simepreviras	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins simpreviro koncentraciją plazmoje. Simepreviras gali padidinti darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje.	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir simprevirą.
<b>HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI</b>		
Atorvastatinas Fluvastatinas Pitavastatinas Pravastatinas Rozuvastatinas	atorvastatino (10 mg kartą per parą): atorvastatino AUC ↑ 290 % atorvastatino C <sub>max</sub> ↑ 319 % atorvastatino C <sub>min</sub> ND  rozuvastatino (10 mg kartą per parą): rozuvastatino AUC ↑ 93 % rozuvastatino C <sub>max</sub> ↑ 277 % rozuvastatino C <sub>min</sub> ND	Vartojant kartu su HMG Co-A reduktazės inhibitorių ir REZOLSTA, gali padidėti lipidų kiekį mažinančio preparato koncentracijos plazmoje, o tai gali sukelti nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip miopatija.
Lovastatinas Simvastatinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, lovastatino ir simvastatino koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas ir [arba] pernešimas)	Tačiau norint kartu vartoti HMG Co-A reduktazės inhibitorių ir REZOLSTA, rekomenduojama pradėti nuo mažiausios dozės ir titruoti iki norimo klinikinio poveikio, stebint saugumą.  REZOLSTA vartojimas kartu su lovastatinu ir simvastatinu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<b>KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas REZOLSTA padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI</b>		
Cimetidinas Famotidinas Nizatidinas Ranitidinas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA galima vartoti kartu su H <sub>2</sub> -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
<b>IMUNOSUPPRESANTAI</b>		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių imunosupresantų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Turi būti atliekama imunosupresantų gydomojo poveikio stebėseną, jei pradama vartoti kartu.
Everolimuzas		Everolimuzą vartoti kartu su REZOLSTA nerekomenduojama.

<b>INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI</b>		
Salmeterolis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins salmeterolio koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti salmeterolį ir REZOLSTA. Derinys su salmeteroliu gali sukelti padidėjusią nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, pagreitėjusį širdies plakimą ir sinusinę tachikardiją.
<b>NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIJAUS PREPARATŲ GYDYMAS</b>		
Buprenorfinas/naloksonas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti buprenorfino ir (arba) norbuprenorfino koncentracijas plazmoje.	Buprenorfino, vartojamo kartu su REZOLSTA, dozės keisti gali neprireikti, bet yra rekomenduojamas atidus kliniškinis stebėjimas dėl opijaus preparatų toksinio poveikio požymių atsiradimo.
Metadonas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti metadono koncentraciją plazmoje.  Vartojant ritonaviru sustiprintą darunavirą buvo stebėtas nedidelis metodo koncentracijos plazmoje sumažėjimas. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.	Nėra tikėtina, kad pradėjus vartoti kartu su REZOLSTA, reikės keisti metadono dozę. Rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	REZOLSTA skiriant vartoti kartu su šiais analgetikais, rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas.
<b>KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ</b>		
Drospirononas (3 mg kartą per parą)	drospirenono AUC ↑ 58 % drospirenono C <sub>max</sub> ↑ 15 % drospirenono C <sub>min</sub> ND	Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su REZOLSTA, rekomenduojama naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda kliniškių estrogenų stokos požymių. Kai REZOLSTA vartojamas kartu su vaistiniaisiais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas kliniškinis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos.
Etinilestradiolis (0,02 mg kartą per parą)	etinilestradiolio AUC ↓ 30 % etinilestradiolio C <sub>max</sub> ↓ 14 % etinilestradiolio C <sub>min</sub> ND	
Noretindronas	Remiantis teoriniais svarstymais REZOLSTA gali pakeisti noretindrono koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas, UGT/SULT indukcija)	
<b>OPIOIDŲ ANTAGONISTAS</b>		
Naloksegolas	Netirta.	REZOLSTA vartojimas kartu su naloksegolu yra kontraindikuotinas.



<b>5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI</b>		
<p>Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti</p> <p>Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis</p> <p>Avanafilis</p>	<p>Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)</p>	<p>Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai. Jeigu sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį reikia vartoti kartu su REZOLSTA, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę.</p> <p>Avanafilio vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).</p>
<p>Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti</p> <p>Sildenafilis Tadalafilis</p>	<p>Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)</p>	<p>Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su REZOLSTA, nenustatyta. Vartojant šiuos preparatus kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl REZOLSTA vartojimas kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).</p> <p>Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadalafilį vartoti kartu su REZOLSTA nerekomenduojama.</p>
<b>PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI</b>		
<p>Dekslansoprazolas Ezomeprazolas Lansoprazolas Omeprazolas Pantoprazolas Rabeprazolas</p>	<p>Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.</p>	<p>REZOLSTA galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.</p>

<b>RAMINAMIEJI / MIGDOMIEJI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Buspironas Klorazepatas Diazepamas Estazolamas Flurazepamas Midazolamas (parenterinis) Zolpidemas       Midazolamas (geriamasis) Triazolamas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai REZOLSTA vartojamas kartu su šiais raminamaisiais/migdomaisiais vaistiniais preparatais, ir reikia apsvarstyti mažesnę raminamųjų/migdomųjų vaistinių preparatų dozę.  REZOLSTA ir parenterinį midazolamą kartu vartoti reikia atsargiai.  Jei REZOLSTA skiriama kartu su parenteraliai vartojamu midazolamu, tai reikia atlikti intensyvios terapijos ar panašiamo skyriuje, kur galimas atidus klinikinis stebėjimas ir atitinkamos gydomosios priemonės kvėpavimo slopinimo ir (arba) ilgos sedacijos atveju. Midazolamo dozės koregavimas turi būti apsvarstytas, ypač jeigu vartojama daugiau nei viena midazolamo dozė.  Geriamojo midazolamo arba triazolamo vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
<b>PRIEŠLAIKINĖS EJAKULIACIJOS GYDYMAS</b>		
Dapoksetinas	Netirta.	REZOLSTA vartojimas kartu su dapoksetinu yra kontraindikuotinas.
<b>UROLOGINIAI VAISTINIAI PREPARATAI</b>		
Fezoterodinas Solifenacinas	Netirta.	Vartoti atsargiai. Stebėti, ar nepasireiškia fezoterodino ar solifenacino nepageidaujamos reakcijos, gali reikėti sumažinti fezoterodino ar solifenacino dozę.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

##### Nėštumas

Reikiamų ir tinkamai kontroliuojamų darunaviro ar kobicistato tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių).

REZOLSTA nėštumo metu vartoti galima tik tuo atveju, jeigu laukiamas naudingas poveikis pateisina galimą riziką.

Gydymas 800/150 mg darunaviro / kobicistato deriniu nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 5.2 skyrių), kuri gali būti susijusi su padidėjusia gydymo nesėkme ir padidėjusia ŽIV perdavimo vaisiui rizika. Gydymo REZOLSTA negalima pradėti nėštumo metu ir moterims, kurios gydymo REZOLSTA metu pastoja, gydymą reikia keisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## Žindymas

Nežinoma, ar darunavirus arba kobicistatas išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su žiurkėmis duomenys rodo, kad darunavirus išsiskiria į gyvūnų pieną ir, vartojant dideles dozes (1 000 mg/kg kūno svorio per parą), sukelia toksinį poveikį. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad kobicistatas išsiskiria į gyvūnų pieną. Siekiant išvengti galimo ŽIV perdavimo ir nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, REZOLSTA gydomoms moterims reikia nurodyti, kad jokių būdu nežindyti kūdikių.

## Vaisingumas

Duomenų apie darunavirą arba kobicistato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nėra poveikio gyvūnų poravimuisi ar vislumui (žr. 5.3 skyrių). Remiantis REZOLSTA tyrimais su gyvūnais, poravimuisi ar vaisingumui jokio poveikio nesitikima.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

REZOLSTA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įėjo darunavirus vartojamas su kobicistatu, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

REZOLSTA bendri saugumo duomenys yra grindžiami turimais klinikinių tyrimų su darunaviru, sustiprintu kobicistatu arba ritonaviru, duomenimis, klinikinių tyrimų su kobicistatu duomenimis ir iš poregistracinių darunavirų/ritonavirų duomenų.

Kadangi REZOLSTA sudėtyje yra darunavirą ir kobicistato, tikėtina, kad gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekvieno atskiro preparato vartojimu.

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos III fazės tyrimo GS-US-216-130 metu buvo viduriavimas (28 %), pykinimas (23 %) ir išbėrimas (16 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo cukrinis diabetas, padidėjęs jautrumas (vaistiniam preparatui) reakcijos, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, išbėrimas ir vėmimas. Visos šios sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 1-am (0,3 %) tiriamajam, išskyrus išbėrimą, kuris pasireiškė 2-iems (0,6 %) tiriamiesiems.

Klinikinės darunavirų ir ritonavirų vystymo programos metu ir savarankiškuose pranešimuose dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūmus inkstų nepakankumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, hepatitas ir karščiavimas.

96-os savaitės analizėje 800/100 mg darunavirų/ritonavirų dozės vieną kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į 600/100 mg darunavirų/ritonavirų dozės du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasitaikė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Skirtumas buvo dėl nestipraus pykinimo.

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $\leq 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Nepageidaujamos reakcijos, vartojant darunavirą/kobicistatą, suaugusiems pacientams

<b>MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija</b>	<b>Nepageidaujama reakcija</b>
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
Nedažni	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažni	anoreksija, cukrinis diabetas, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni	nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni	viduriavimas, pykinimas
Dažni	vėmimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte, padidėjęs kasos fermentų aktyvumas
Nedažni	ūmus pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	
Dažni	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
Nedažni	hepatitas*, citolizinis hepatitas*
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažni	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį, niežtintį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą ir alerginį dermatitą)
Dažni	angioneurozinė edema, niežulys, dilgėlinė
Reti	vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais*, Stivenso - Džonsono sindromas*
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė*, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni	mialgija
Nedažni	osteonekrozė*
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni	ginekomastija*
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažni	nuovargis
Nedažni	astenija
<i>Tyrimai</i>	
Dažni	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

\* Apie šias nepageidaujamas reakcijas nebuvo pranešta klinikinių tyrimų su darunaviru/kobicistatu metu, tačiau jos buvo stebėtos gydymo darunaviru/ritonaviru metu, todėl taip pat tikėtinos vartojant darunavirą/kobicistatą.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

### *Išbėrimas*

Klinikinių tyrimų su darunaviru/ritonaviru ir darunaviru/kobicistatu duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuojant vaistinį preparatą (žr. 4.4 skyrių). Vienos grupės tyrime, kurio metu buvo tirtas darunaviru 800 mg kartą per parą kartu su kobicistato 150 mg kartą per parą ir kitais antiretrovirusiniais preparatais poveikis, 2,2 % pacientų nutraukė gydymą dėl išbėrimo.

### *Metabolizmo rodmenys*

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

### *Skeleto raumenų sutrikimai*

Gauta pranešimų apie gydymo ŽIV proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rbdmiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kurie turėjo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

### *Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas*

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

### *Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams*

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėti padidėjusio spontaninio kraujavimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

### *Apskaičiuotojo kreatinino klirensa mažėjimas*

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Kreatinino kiekio padidėjimas serume dėl slopinamojo kobicistato poveikio paprastai neviršija 0,4 mg/dl.

Kobicistato poveikis kreatinino koncentracijai kraujo serume buvo tirtas I fazės tyrimo su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali ( $eGFR \geq 80$  ml/min.,  $n = 12$ ) ar buvo lengvai bei vidutiniškai sutrikusi ( $eGFR: 50-79$  ml/min.,  $n = 18$ ), metu. *Cockcroft-Gault* metodu ( $eGFR_{CG}$ ) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greičio pokytis nuo pradinio buvo pastebėtas per 7 dienas po gydymo 150 mg kobicistatu pradžios tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali ( $-9,9 \pm 13,1$  ml/min.) ir tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo lengvai ar vidutiniškai sutrikusi ( $-11,9 \pm 7,0$  ml/min.). Šis  $eGFR_{CG}$  sumažėjimas buvo grįžtamas nutraukus kobicistato vartojimą ir nepaveikė realaus glomerulų filtracijos greičio, nustatyto pagal diagnostinio vaisto joheksolio klirensą.

III fazės vienos grupės tyrime (GS-US-216-130)  $eGFR_{CG}$  sumažėjimas buvo pastebėtas 2 savaitę ir liko stabilus iki 48 savaitės imtinai. Vidutinis  $eGFR_{CG}$  pokytis nuo pradinio 2 savaitę buvo  $-9,6$  ml/min. ir  $-9,6$  ml/min. 48 savaitę.

Daugiau informacijos žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

### Vaikų populiacija

REZOLSTA saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 3 iki 17 metų amžiaus nenustatyti (žr. 4.4 ir 5.3 skyrius).

## Kitos ypatingos populacijos

### *Ligoniai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija*

Duomenys apie REZOLSTA vartojimą pacientams, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) C virusinė infekcija, yra riboti. Tarp 1 968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg darunaviro vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo tyrimo pradžioje ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

REZOLSTA arba darunaviro, kartu vartojamo su kobicistatu, ūminio perdozavimo žmogui patirtis yra ribota. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3 200 mg darunaviro vien geriamojo tirpalo pavidalu dozes, ir iki 1 600 mg darunaviro tablečių pavidalu dozes kartu su ritonaviru, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

Specifinio priešnuodžio perdozavus REZOLSTA nėra. REZOLSTA perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant ligonio gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą. Kadangi labai daug darunaviro ir kobicistato būna susijungusio su baltymais, vargu, ar dializė būtų naudinga didesniai veikliosios medžiagos kiekiui pašalinti.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė- sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijų, deriniai, ATC kodas- J05AR14.

#### Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius ( $K_D$  yra  $4,5 \times 10^{-12}$  mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paremtas CYP3A pošeimio P450 citochromų inhibitorius. Kobicistato CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas didina CYP3A substratų sisteminę ekspoziciją (pvz., darunaviro), kai biologinis prieinamumas yra ribotas ir pusinės eliminacijos periodas sutrumpėja dėl nuo CYP3A-priklausomo metabolizmo.

#### Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Darunaviras veikia laboratorines ir kliniškes ŽIV-1 bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelių linijose, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose ar makrofaguose; jo vidutinės  $EC_{50}$  reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras antivirusinis aktyvumas *in vitro* įrodytas daugelį pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo  $EC_{50}$  reikšmės svyruoja nuo  $< 0,1$  iki

4,3 nmol. Šios EC<sub>50</sub> reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksiinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μmol iki > 100 μmol.

Kobicistato antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV-1 nenustatytas, šis vaistinis preparatas nemažina darunaviro antivirusinio poveikio.

### Atsparumas

*In vitro* darunavirui atsparių virusų selekcija iš laukinio tipo ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunaviro koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsiradusių šiame selekcijos eksperimente virusų jautrumas darunavirui negali būti paaiškintas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

REZOLSTA atsparumo profilis priklauso nuo darunaviro. Kobicistatas nesukelia jokių ŽIV atsparių mutacijų, nes jis neturi antivirusinio poveikio. REZOLSTA atsparumo profilis paremtas dviem III fazės tyrimais su darunaviru/ritonaviru gydant anksčiau negydytus (ARTEMIS) ir gydytus (ODIN) pacientus ir 48 savaičių GS-US-216-130 tyrimo gydant anksčiau negydytus ir gydytus pacientus duomenų analize.

Mažas atsparių ŽIV-1 virusų išsivystymo rodiklis stebėtas tarp pacientų, kuriems ARG netaikytas, kurie buvo gydyti REZOLSTA ar darunaviru/ritonaviru 800/100 mg kartą per parą derinant su kitu ARG pirmą kartą ir tarp pacientų, kuriems ARG taikytas, kuriems nebuvo darunavirui atsparių mutacijų, gydomų REZOLSTA ar darunaviru/ritonaviru 800/100 mg karta per parą derinant su kitu ARG. Toliau esančioje lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų išsivystymas ir jautrumo ŽIV PI praradimas GS-US-216-130, ARTEMIS ir ODIN tyrimų virusologinio atsako nepakankamumo vertinamoje baigtyje.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Gydymas netaikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą n = 295	Gydymas taikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą n = 18	Gydymas netaikytas darunaviro/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą n = 343	Gydymas taikytas darunaviro/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą n = 294	Gydymas taikytas darunaviro/ritonaviro 600/100 mg du kartus per parą n = 296
Tiriamųjų, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas ir kurie turėjo genotipą, kuris sąlygoja mutacijos <sup>c</sup> atsiradimą, skaičius galutinių rezultatų vertinimo metu n/N					
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI ASM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Tiriamųjų, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas ir kurių fenotipų duomenys rodė jautrumo PI išnykimą, skaičius galutinių rezultatų vertinimo metu, palyginti su pradiniu <sup>d</sup> , n/N					
ŽIV PI					
darunaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanaviras	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinaviras	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakvinaviras	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranaviras	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> Virusologinio atsako nepakankamumas, pasirinktas atsparumo tyrimams, apibrėžtas kaip: nenuslopintas ŽIV-1 RNR < 1 log<sub>10</sub> sumažėjimas nuo pradinio ir ≥ 50 kopijų/ml 8 savaitę; patvirtintas sekančio vizito metu; virusų kiekio padidėjimas: ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ir po to patvirtintas ŽIV-1 RNR padidėjimas iki ≥ 400 kopijų/ml ar patvirtintas > 1 log<sub>10</sub> ŽIV-1 RNR padidėjimas nuo žemiausio lygio; gydymo nutraukimai esant ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml paskutinio vizito metu.

<sup>b</sup> TLOVR su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml.

<sup>c</sup> IAS-JAV sąrašas.

<sup>d</sup> GS-US-216-130 tyrime pradinis fenotipas nebuvo prieinamas.

## Kryžminis atsparumas

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *GS-US-216-130* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems ŽIV PI nepastebėta. Daugiau informacijos žr. aukščiau pateiktoje lentelėje apie *ARTEMIS* ir *ODIN* tyrimus.

## Klinikinių tyrimų duomenys

Antiretrovirusinis REZOLSTA poveikis priklauso nuo darunaviro. Kobicistato, kaip darunaviro farmakokinetikos stipriklis, poveikis buvo įrodytas farmakokinetiniais tyrimais. Šiuose farmakokinetiniuose tyrimuose darunaviro 800 mg sustiprinto kobicistatu 150 mg poveikis buvo panašus, kaip ir sustiprinus 100 mg ritonaviru. Darunaviras, kaip REZOLSTA sudėtinė dalis, yra bioekvivalentiškas 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, vartojamiems kartu kaip atskirus vaistinius preparatus (žr. 5.2 skyrių).

REZOLSTA veiksmingumo, skiriant jį kartą per parą, įrodymas pagrįstas *GS-US-216-130* tyrimo su pacientais, kuriems ARG netaikytas, ir pacientais, kuriems taikytas ARG, 48 savaičių duomenų analize ir dviejų III fazės darunaviro/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą tyrimais *ARTEMIS* ir *ODIN* su pacientais, kuriems ARG netaikytas, ir atitinkamai pacientais, kuriems taikytas ARG.

## REZOLSTA klinikinių tyrimų suaugusiems aprašymas

*Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas ir kuriems buvo taikytas ARG* *GS-US-216-130* yra vienos grupės atviras III fazės tyrimas, skirtas įvertinti darunaviro ir kobicistato farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą skiriant juos 313 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių pacientų (295 negavusiems gydymo ir 18 anksčiau gydytų). Pacientai vartojo darunaviro 800 mg vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą ir tyrėjo parinktu optimizuotu pagrindiniu planu (OPP) su 2 aktyviais NATI.

ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie buvo tinkami šiam tyrimui, atrankos metu turėjo genotipą, neatsparų darunavirui (DRV-ASM) ir plazmoje ŽIV-1 RNR buvo  $\geq 1\ 000$  kopijų/ml. Toliau esančioje lentelėje parodyti *GS US-216-130* tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

<i>Baigtys 48-tą savaitę</i>	<b>GS-US-216-130</b>		
	<b>Gydymas netaikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 295</b>	<b>Gydymas taikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 18</b>	<b>Visi tiriamieji, vartoję darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 313</b>
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml <sup>a</sup>	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Vidutinis ŽIV-1 RNR log pokytis, palyginti su pradiniu (log <sub>10</sub> kopijų/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Vertinimas pagal TLOVR algoritimą.

<sup>b</sup> Paskutiniojo stebėjimo perkelto į ateitį vertinimas.

## Darunaviro/ritonaviro klinikinių tyrimų suaugusiems aprašymas

*Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas* 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą veiksmingumas įrodytas atsitiktinių imčių kontroliuojamojo atviro III fazės *ARTEMIS* tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas netaikytas, 192 savaitės duomenų, gautų lyginant gydymą



800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą su gydymu 800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą (vartojant pagal dviejų kartų per parą arba vieno karto per parą gydymo planą) analize. Abiejų grupių pacientai pagal pastovų pagrindinį gydymo planą vartojo po 300 mg tenofoviro disoproksilio fumarato vieną kartą per parą ir 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą.

Toliau esančioje lentelėje parodyti *ARTEMIS* tyrimo 48-tos savaitės ir 96-tos savaitės duomenų analizės veiksmingumo duomenys.

ARTEMIS						
Baigtys	48-ta savaitė <sup>a</sup>			96-ta savaitė <sup>b</sup>		
	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą n = 343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n = 346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą n = 343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n = 346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml <sup>c</sup>	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Visiems pacientams	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
Pradinis ŽIV-RNR < 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Pradinis ŽIV-RNR ≥ 100 000	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
CD4+ ląstelių kiekis < 200						
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Remiasi 48-tos savaitės analizės duomenimis.

<sup>b</sup> Remiasi 96-tos savaitės analizės duomenimis.

<sup>c</sup> Vertinimas pagal TLOVR algoritimą.

<sup>d</sup> Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

<sup>e</sup> Nebaigtas tyrimas įrašytas kaip gydymo nepakankamumas: pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo jo nebaigę, įrašyti kaip pacientai, kurių organizme pokytis lygus 0.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą darunaviru/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino *ARTEMIS* tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė. Šie rezultatai buvo išlaikyti iki 192-os gydymo savaitės *ARTEMIS* tyrime.

*Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems taikytas ARG*

**ODIN** yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems atrankos metu genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir atrankos metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1 000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg darunaviru/ritonaviru vieną kartą per parą buvo lygintas su gydymu 600/100 mg darunaviru/ritonaviru du kartus per parą.

Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaitžių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią lentelę). Abiejose grupėse buvo taikytas optimizuotas pagrindinis gydymo planas (OPP) su ≥ 2 NATI.

ODIN			
Baigtys	48-ta savaitė		
	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą + OPP N = 294	600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą + OPP N = 296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų/ml)	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
< 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
≥ 100 000			
Kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 <sup>6</sup> /l)	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
≥ 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
< 100			
Kurių ŽIV-1 B tipo	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
AE tipo	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
C tipo	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Kitas <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Vertinimas pagal *TLOVR* algoritimą.

<sup>b</sup> Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

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

<sup>d</sup> Vidurkio skirtumas.

<sup>e</sup> Paskutiniojo stebėjimo perkelti į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą numatytų gydyti ir OP grupėse.

REZOLSTA neturi būti skiriamas pacientams, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra ≥ 100 000 kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10<sup>6</sup>/l (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti REZOLSTA tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ŽIV-1 infekcijai gydyti.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

REZOLSTA ir darunaviro/ritonaviro 800 mg/100 mg vieną kartą per parą biologinio prieinamumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais, esant pusiausvyrinei koncentracijai ir pavalgius, parodė panašią darunaviro ekspoziciją. REZOLSTA ir darunaviro/kobicistato 800/150 mg skiriant juos kartu kaip atskirus preparatus, bioekvivalentiškumas buvo nustatytas sveikiems tiriamiesiems pavalgius ir nevalgius.

## Absorbicija

### *Darunaviras*

Išgertos vienkartinės vien darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %.

Išgėrus REZOLSTA sveikiems savanoriams, darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant kobicistato dozę, paprastai susidaro per 3-4,5 valandas. Sveikiems savanoriams išgėrus REZOLSTA, didžiausia kobicistato koncentracija kraujo plazmoje buvo pastebėta praėjus 2-5 valandoms po dozės pavartojimo.

Kai vartojama kartu su maistu, santykinis darunaviro poveikis yra 1,7 karto didesnis, palyginti, kai vartojama nevalgius. Todėl REZOLSTA tabletes reikia vartoti valgant. Maisto rūšis REZOLSTA ekspozicijos neveikia.

## Pasiskirstymas

### *Darunaviras*

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vien darunaviro pasiskirstymo tūris buvo  $88,1 \pm 59,0$  l (vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki  $131 \pm 49,9$  l (vidurkis  $\pm$  standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

### *Kobicistatas*

97-98 % kobicistato jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

## Biotransformacija

### *Darunaviras*

*In vitro* eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4.  $^{14}\text{C}$  darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visų jų aktyvumas buvo bent 10 kartų silpnesnis negu darunaviro aktyvumas prieš laukinius ŽIV tipus.

### *Kobicistatas*

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A (daugiausiai) ir CYP2D6 (mažiausiai) sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuronizuojamas. Išgėrus  $^{14}\text{C}$  kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas. Šlapime ir išmatose aptikti nedideli metabolitų kiekiai, jie neprisidėjo prie kobicistato slopinamojo poveikio CYP3A atžvilgiu.

## Eliminacija

### *Darunaviras*

Po 400/100 mg  $^{14}\text{C}$  darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % ir 13,9 % suvartotos  $^{14}\text{C}$  darunaviro dozės buvo randama atitinkamai išmatose ir šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apie 15 valandų.

Į veną suleisto vien darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

### *Kobicistatas*

Išgėrus  $^{14}\text{C}$  kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Pavartojus REZOLSTA, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 3-4 valandas.

### Ypatingos populiacijos

#### Vaikų populiacija

REZOLSTA farmakokinetika vaikų ir paauglių organizme netirta.

#### Senyviems žmonėms

##### *Darunaviras*

Informacija apie vartojimą šiai populiacijai yra ribota. ŽIV infekuotų ligonių ( $n = 12, \geq 65$  metų) populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra riboti.

### *Kobicistatas*

Kobicistato farmakokinetika senyviems (65 metų ir vyresniems) žmonėms iki galo nenustatyta.

### Lytis

##### *Darunaviras*

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyrų. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

### *Kobicistatas*

Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų dėl lyties nenustatyta.

### Sutrikusi inkstų funkcija

REZOLSTA netirtas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

##### *Darunaviras*

$^{14}\text{C}$  darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviras nebuvo tirtas ligoniams, kurių inkstų veikla sutrikusi, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų ligonių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min.,  $n = 20$ ) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Kobicistatas*

Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (mažesnis kaip 30 ml/min. apskaičiuotasis kreatinino klirensas). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta; tai atitiko mažą kobicistato inkstų klirensą.

### Sutrikusi kepenų funkcija

REZOLSTA netirtas pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu.

##### *Darunaviras*

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant darunaviro/ritonaviro (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*,  $n = 8$ ) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*,  $n = 8$ ) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 %

didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl darunavirą/ritonavirą reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunavirui farmakokinetikai neištirtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### *Kobicistatas*

Kobicistatas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas per kepenis. Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal *Child-Pugh*). Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. REZOLSTA dozės koreguoti nebūtina pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) įtaka kobicistato farmakokinetikai neištirta.

#### Hepatito B ir (arba) hepatito C viruso koinfekcija

Klinikinių tyrimų farmakokinetikos duomenų, siekiant nustatyti hepatito B ir (arba) C viruso infekcijos poveikio darunavirui ir kobicistato farmakokinetikai, nepakanka (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### *Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis*

Gydymas REZOLSTA nėštumo metu lėmė mažą darunavirui ekspoziciją. Moterims, vartojančioms REZOLSTA antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirui  $C_{max}$ ,  $AUC_{24\text{ val.}}$  ir  $C_{min}$  rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirui  $C_{max}$ ,  $AUC_{24\text{ val.}}$  ir  $C_{min}$  rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprisijungusio darunavirui frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant  $C_{max}$  sumažėjimą maždaug 90 %. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. toliau).

<b>Bendrojo darunavirui farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunavirui/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu</b>			
<b>Bendrojo darunavirui farmakokinetika</b> (vidutinis rodmuo ± SN)	<b>Antrasis nėštumo trimestras</b> (n=7)	<b>Trečiasis nėštumo trimestras</b> (n=6)	<b>Pogimdyminis laikotarpis</b> (6-12 savaičių) (n=6)
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24\text{ val.}}$ , 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

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunavirui sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato  $C_{max}$ ,  $AUC_{24\text{ val.}}$  ir  $C_{min}$  rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo trimestro metu kobicistato  $C_{max}$ ,  $AUC_{24\text{ val.}}$  ir  $C_{min}$  rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

#### Darunaviras

Darunavirui toksikologiniai tyrimai, kurių metu preparato ekspozicija buvo artima klinikinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunavirui ir ritonavirui derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunavirui poveikis buvo ribotas. Graužikų organizme daugiausiai veikiami organai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms, nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio ryškaus toksinio poveikio ar veikiamo organo nenustatyta, esant ekspozicijai, tolygiai klinikinei ekspozicijai, kai gydoma rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunavirusas neveikė poravimosi ar vislumo, dozuojant jį iki 1 000 mg/kg per parą ir esant mažesnei ekspozicijai (AUC – 0,5 karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunavirusas (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino palikuonių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai vėlino akių ir ausų atsivėrimą. Darunavirą derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo dieną į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir mažino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vien darunavirusas, nei jo derinys su ritonaviru neveikė funkcijų po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios nuo 23–26 dienos gaudavo darunavirą, buvo stebimas didesnis mirtingumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 gyvenimo dienos jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusių žiurkių tarpe, o po 23 gyvenimo dienos ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 gyvenimo dieną vienkartinę 1 000 mg/kg kūno svorio darunavirą dozę ar nuo 23 iki 50 gyvenimo dienos kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių tarpe gydymo sąlygotą mirtingumą nebuvo stebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, REZOLSTA jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunavirą kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant vaistinį preparatą pelėms ir žiurkėms per įvestą enterinę zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1 000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Abiejų rūšių patinų ir patelių tarpe buvo stebimas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų atsiradimo skaičiaus padidėjimas. Žiurkių patinų tarpe buvo pastebėtos skydliaukės folikulinės adenomos. Darunavirą skyrimas nesukėlė statistiškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų atsiradimo atvejų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad graužikų tarpe stebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų atsiradimo reikšmė žmogui yra ribota. Skiriant kartotines darunavirą dozes žiurkėms, stebėta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) sąlygojo polinkį skydliaukės navikų atsiradimui. Skiriant didžiausias vaistinio preparato dozes, bendrosios darunavirą, kai vartojamas kartu su ritonaviru, ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas terapines vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelių tarpe ir 0,7-1,0 žiurkių tarpe.

2 metus skiriant darunavirą tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo stebimi inkstų pakitimai pelėms (nefrozė) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, mutageninio ar genotoksinio darunavirą poveikio nenustatyta.

## Kobicistatas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių vaisiaus stuburo ir krūtinės segmento kaulėjimo pokyčiai nustatyti duodant dozę, sukėlusią reikšmingą toksinį poveikį patelei.

*Ex vivo* triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas turi nedidelę galimybę pailginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant mažiausiai 10 kartų ekspoziciją žmogui viršijančioms vidutinėms koncentracijoms, duodant rekomenduojamą 150 mg paros dozę.

Ilgalaikiai su žiurkėmis atlikti kobicistato kancerogeniškumo tyrimai parodė šiai rūšiai būdingą galimą navikų atsiradimą; žmonėms šis poveikis laikomas nereikšmingu. Ilgalaikiai su pelėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai galimo kancerogeniškumo neparodė.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Hipromeliozė  
Koloidinis silicio dioksidas  
Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė  
Krospovidonas  
Magnio stearatas

#### Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis – iš dalies hidrolizuotas  
Makrogolis 3350  
Titano dioksidas  
Talkas  
Raudonasis geležies oksidas  
Juodasis geležies oksidas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtinai.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai  
Atidarius buteliuką – 6 savaitės.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra 30 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu su pirmojo atidarymo plomba.  
Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/967/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2014 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data:

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS****KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės  
darunavirum/cobicistatam

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Po buteliuko pirmojo atidarymo praėjus 6 savaitėms, vaisto vartoti negalima.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/967/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rezolsta

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS****BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletės  
darunavirum/cobicistatam

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS****4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)****8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/14/967/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**



## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės darunavirus/kobicistatas (*darunavirum/cobicistatum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA
3. Kaip vartoti REZOLSTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REZOLSTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas

##### Kas yra REZOLSTA?

REZOLSTA sudėtyje yra veikliųjų medžiagų darunavirio ir kobicistato.

Darunavirus priklauso vaistų nuo ŽIV grupei, kurie vadinami proteazės inhibitoriais, kurie veikia mažindami ŽIV kiekį Jūsų organizme iki labai žemo lygio. Jis vartojamas kartu su kobicistatu, kuris padidina darunavirio kiekį kraujyje.

Gydymas REZOLSTA pagerins Jūsų imuninę sistemą (natūralią Jūsų organizmo gynybą) ir sumažins ligų, susijusių su ŽIV infekcija, išsivystymo riziką, bet REZOLSTA ŽIV infekcijos neišgydo.

##### Kam jis vartojamas?

REZOLSTA gydomi 18 metų ar vyresni suaugusieji, užsikrėtę ŽIV (žr. „Kaip vartoti REZOLSTA“).

REZOLSTA būtina vartoti kartu su kitais, ŽIV gydyti skirtais vaistais. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA

##### REZOLSTA vartoti negalima

- jeigu yra **alergija** darunavirui, kobicistatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

##### Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Alfuzozinas</i>	gydomas priešinės liaukos padidėjimas
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pvz., nenormalus širdies plakimas
<i>Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas</i>	traukuliams išvengti
<i>Astemizolas arba terfenadinas</i>	gydomi alergijos simptomai

<i>Kolchicinas</i> (jeigu yra inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų)	gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	vaistai nuo ŽIV
<i>Rifampicinas</i>	gydomos kai kurios infekcijos, pvz., tuberkuliozė
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas arba sertindolas</i>	gydomi psichikos sutrikimai
<i>Skalsių alkaloidai, pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergometrinas ir metilergonovinas</i>	gydomas migrenos tipo galvos skausmas
<i>Cisapridas</i>	gydomos tam tikros skrandžio būklės
<i>Jonažolės preparatai (Hypericum perforatum)</i>	vaistažolių preparatas, kuris vartojamas depresijai gydyti
<i>Elbasviras/grazopreviras</i>	hepatito C infekcijai gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	mažina cholesterolio koncentraciją
<i>Triazolamas</i> arba <i>geriamasis</i> (per burną vartojamas) <i>midazolamas</i>	padeda užmigti ir (arba) slopina nerimą
<i>Sildenafilis</i>	gydomas širdies ir plaučių sutrikimas, vadinamas plautine artetine hipertenzija. Sildenafilis vartojamas ir kitų ligų gydymui. Žr. skyrių „Kiti vaistai ir REZOLSTA“
<i>Avanafilis</i>	gydomi erekcijos sutrikimai
<i>Dabigatranas, tikagreloras</i>	padeda sumažinti trombocitų kaupimąsi, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas
<i>Dapoksetinas</i>	gydoma priešlaikinė ejakuliacija
<i>Domperidonas</i>	gydomas pykinimas ir vėmimas

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti REZOLSTA.

Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Asmenys, vartojantys REZOLSTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems REZOLSTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

REZOLSTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms bėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei bet kurį iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

REZOLSTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis REZOLSTA.

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš spręsdamas, ar galite vartoti REZOLSTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **sirgęs inkstų ligomis**. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins, ar gydyti Jus REZOLSTA.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. REZOLSTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kai kuriems pacientams, kuriems ŽIV infekcija yra

progresavusi ir yra buvę neįprastų infekcijų dėl nusilpusios imuninės sistemos (oportunistinių infekcijų), netrukus po to, kai pradėdama gydyti ŽIV, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.

- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir **autoimuninių sutrikimų** (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ir pėdų bei plintantį į liemenį, palpitacijas, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad Jums būtų suteiktas būtinas gydymas.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. REZOLSTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju). Tai labiau tikėtina dėl ilgalaikio ŽIV gydymo, sunkesnio imuninės sistemos pažeidimo, antsvorio ar nuo alkoholio arba kitų vaistų, vadinamų kortikosteroidais, vartojimo. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais, diegliais (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

### Vaikams ir paaugliams

REZOLSTA negalima vartoti vaikams ir paaugliams, kadangi šio vaisto vartojimas pacientams, jaunesniems nei 18 metų, netirtas.

### Kiti vaistai ir REZOLSTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su REZOLSTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“.

REZOLSTA negali būti vartojamas kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurio sudėtyje yra stipriklio arba kitu antivirusiniu vaistu, kuris reikalauja sustiprinimo. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

REZOLSTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *bozentaną* (gydomos širdies ligos);
- *deksametazoną* (injekcinis) (kortikosteroidas);
- *efavirenzą, etraviriną, nevirapiną* (gydoma ŽIV infekcija);
- *rifapentiną, rifabutiną* (gydomos bakterinės infekcijos).

Jei vartojate REZOLSTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, karvedilolį, diltiazemą, dizopiramidą, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nikardipiną, nifedipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydomas ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydomas ar šalutinis poveikis; Jūsų gydytojui gali tekti atlikti Jūsų kraujo tyrimus;
- *klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių);
- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. REZOLSTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;

- *etinilestradiolį/drospironą*. REZOLSTA gali didinti drospirono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, fluvastatiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *ciklosporiną, everolimusą, takrolimusą, sirolimusą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis. Gydytojas gali siūlyti atlikti kai kuriuos papildomus tyrimus;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireiškia kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną, metadoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *perpfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichiatrinius vaistus);
- *klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą* (vaistus miego sutrikimui arba nerimui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (erekcijos sutrikimams arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamai plautinei arterinei hipertenzijai, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą, simeprevirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba REZOLSTA gydymasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *alfentanilį* (injekcinį, stiprų ir trumpai veikiančią, nuskausminamąjį preparatą, kuris vartojamas chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo tam tikrų širdies sutrikimų);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *klotrimazolą, flukonazolą, itraconazolą, izavukonazolą, pozakonazolą* (vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų). *Vorikonazolą* galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *tadalafilį, sildenafilį, vardenafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralįną, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *kolchiciną* (podagrai arba šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti). Jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas žr. pastraipą „Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų“;
- *bozentaną* (vaistą padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *bupironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą, kaip injekciją vartojamą midazolamą* (vaistus miego sutrikimui ir (arba) nerimui gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui gydyti).

Tai nėra išsamus vaistų sąrašas. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei esate nėščia, planuojate pastoti ar žindote kūdikį, nedelsdama pasakykite gydytojui. REZOLSTA nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu moterims vartoti negalima. Rekomenduojama, kad ŽIV

infekuota motina nežindyti kūdikių, nes yra galimybė, kad kūdikis užsikrės ŽIV per Jūsų pieną, be to, nėra žinoma apie vaisto poveikį Jūsų vaikui.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Mechanizmų valdyti ar vairuoti negalima, jeigu pavartojus REZOLSTA, juntamas galvos svaigimas.

### **3. Kaip vartoti REZOLSTA**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytoja. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Turite vartoti REZOLSTA kiekvieną dieną kartu su maistu. REZOLSTA negali veikti tinkamai, jeigu vartojama be maisto. 30 minučių prieš REZOLSTA vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu.

- Nurykite visą tabletę užsigeriant gėrimu, pvz., vandeniu ar pienu. Jeigu Jums sunku nuryti REZOLSTA, apie tai pasakykite gydytojui.
- Išgerkite kitus paskirtus vaistus nuo ŽIV, kurie vartojami kartu su REZOLSTA, kaip rekomendavo gydytojas.

### **Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas**



Plastiko buteliukas yra su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

### **Ką daryti pavartojus per didelę REZOLSTA dozę?**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Pamiršus pavartoti REZOLSTA**

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 12 valandų**, išgerkite pamirštą tabletę nedelsiant. Visada vartokite su maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nenustokite vartoti REZOLSTA nepasitarę su gydytoju**

Po to, kai gydymas buvo pradėtas, jo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję REZOLSTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

**Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui.**

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradėdant vartoti REZOLSTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Dažnas šalutinis poveikis vartojant REZOLSTA yra odos bėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Bėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos bėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomas. Dėl to atsiradus bėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą REZOLSTA.

Kitas reikšmingas sunkus šalutinis poveikis, stebėtas 1 iš 10 pacientų, buvo diabetas. Apie kasos uždegimą (pankreatitą) buvo pranešta ne daugiau nei 1 iš 100 pacientų.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas.
- Viduriavimas, pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Alerginės reakcijos, kaip niežtinčios pūkšlės (dilgėlinė), niežulys, sunkus odos ir kitų audinių patinimas (dažniausiai lūpų arba akių).
- Sumažėjęs apetitas.
- Nenormalūs sapnai.
- Vėmimas, pilvo skausmas ar patinimas, virškinimo sutrikimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Raumenų skausmas.
- Nuovargis.
- Nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, pvz., kai kurių kepenų, kasos ar inkstų tyrimų. Šiuos rezultatus Jums paaiškins gydytojas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 100 žmonių)

- Infekcijos arba autoimuninių sutrikimų simptomai (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas).
- Osteonekrozė (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju).
- Krūtų padidėjimas.
- Silpnumas.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau nei 1 iš 1 000 žmonių)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS (sunkus bėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų [baltųjų kraujo kūnelių rūšis] kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas: išbėrimas gali tapti sunkiu ar pavojingu gyvybei:

- Išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi visame kūne.
- Raudonas išbėrimas su mažais pūlių pripildytais guzais, kurie gali išplisti visame kūne, kartais su karščiavimu.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso REZOLSTA, vaistams, skirtiems gydyti ŽIV. Tai yra:

- Raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti REZOLSTA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po buteliuko pirmojo atidarymo praėjus 6 savaitėms, šio vaisto negalima vartoti.

REZOLSTA specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **REZOLSTA sudėtis**

- Veikliosios medžiagos yra darunaviras ir kobiscistatas. Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobiscistato.
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, krosповидonas ir magnio stearatas. Tabletę dengiančioje plėvelėje yra polivinilo alkoholis – iš dalies hidrolizuotas, titano dioksidas, polietilenglikolis (makrogolis), talkas, raudonasis geležies oksidas, juodasis geležies oksidas.
- Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **REZOLSTA išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Plėvele dengta rausvos spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta TG, o kitoje – 800. Plastiko buteliuke yra 30 tablečių.

### **Registruotojas**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija.

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **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

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

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

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

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

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

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

**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](mailto:janssenita@its.jnj.com)

**Magyarország**  
Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**  
AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

**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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.