

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

REZOLSTA 800 mg/150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (*darunavirum*) (etanolāta veidā) un 150 mg kobicistata (*cobicistatum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Rozā, ovālas formas tablete 23 mm x 11,5 mm ar iespaidumu "800" vienā pusē un "TG" otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

REZOLSTA kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ir indicēta cilvēka imūndeficīta vīrusa-1 (HIV-1) infekcijas ārstēšanai 18 gadus veciem vai vecākiem pieaugušajiem.

REZOLSTA jālieto saskaņā ar genotipa pārbaudes rezultātiem (skatīt 4.2, 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapiju drīkst uzsākt tikai HIV infekcijas terapijā pieredzējis veselības aprūpes speciālists.

#### Devas

##### *Ar antiretrovirālo terapiju (ART) neārstēti pacienti*

Ieteicamā dozēšanas shēma ir pa vienai REZOLSTA apvalkotai tabletei vienreiz dienā kopā ar uzturu.

##### *Ar ART ārstēti pacienti*

Vienu REZOLSTA apvalkoto tableti vienreiz dienā kopā ar uzturu var lietot pacientiem, kuri iepriekš ir lietojuši pretretrovīrusu zāles, bet kuriem nav ar rezistenci pret darunavīru saistītu mutāciju (*DRV-RAM\**) un kuriem HIV-1 RNS līmenis plazmā ir < 100 000 kopijas/ml un CD4+ šūnu skaits  $\geq 100$  šūnas  $\times 10^6/l$  (skatīt 4.1. apakšpunktu).

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

Visiem citiem ART lietojušiem pacientiem vai tad, ja HIV-1 genotipa pārbaudes rezultāti nav pieejami, REZOLSTA lietošana nav piemērota un jālieto cita pretretrovīrusu terapijas shēma. Informāciju par devām skatīt citu pretretrovīrusu līdzekļu zāļu aprakstos.

##### *Ieteikums par izlaistām devām*

Ja kopš REZOLSTA parastā lietošanas brīža ir pagājušas mazāk nekā 12 stundas, pacientiem jāieteic lietot parakstīto REZOLSTA devu kopā ar uzturu, cik drīz vien iespējams. Ja kopš parastā devas lietošanas brīža pagājušas vairāk nekā 12 stundas, aizmirstā deva nav jālieto, un pacientam zāļu lietošana jāturpina atbilstoši parastajai lietošanas shēmai.

## Īpašas pacientu grupas

### *Gados vecāki cilvēki*

Informācija par lietošanu šai pacientu grupai ir ierobežota, tādēļ par 65 gadiem vecākiem pacientiem REZOLSTA jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Farmakokinētikas dati par REZOLSTA lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Darunavīru un kobicistatu metabolizē aknu sistēma. Atsevišķi ar darunavīru/ritonavīru un kobicistatu veiktie pētījumi liecina, ka pacientiem ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo, taču REZOLSTA šiem pacientiem jālieto piesardzīgi.

Datu par darunavīra vai kobicistata lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Smagi aknu darbības traucējumi var radīt darunavīra un/vai kobicistata iedarbības pieaugumu un tā drošuma profila pasliktināšanos. Šī iemesla dēļ REZOLSTA nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Pierādīts, ka, nomācot kreatinīna sekrēciju kanāliņos, kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu. REZOLSTA lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 70 ml/min, ja kādām no vienlaicīgi lietotām zālēm (piemēram, emtricitabīnam, lamivudīnam, tenofovīra dizoproksila [fumarāta, fosfāta vai sukcināta veidā] vai adefovīra dipivoksilam) jāpielāgo deva atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Tā kā kobicistata un darunavīra eliminācija caur nierēm notiek ļoti nelielā apjomā, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem īpaši piesardzības pasākumi nav jāievēro un REZOLSTA deva nav jāpielāgo. Darunavīrs, kobicistats vai šo abu vielu kombinācija nav pētīta pacientiem, kuriem veic dialīzi, un tādēļ ieteikumus šiem pacientiem nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sīkāku informāciju skatīt kobicistata zāļu aprakstā.

### *Pediātriskā populācija*

REZOLSTA drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem nav pierādīta (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Dati nav pieejami. Drošuma apsvērumu dēļ REZOLSTA nedrīkst lietot pacientiem līdz 3 gadu vecumam (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

### *Grūtniecība un pēcdzemdību periods*

REZOLSTA lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Tādēļ REZOLSTA terapiju grūtniecības laikā sākt nav atļauts, un sievietēm, kurām REZOLSTA lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu shēmu, skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu. Par alternatīvu terapijas shēmu var uzskatīt darunavīru/ritonavīru.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Lai nodrošinātu, ka tiek uzņemta visa darunavīra un kobicistata deva, tablete jānorij nesasmalcinātā veidā.

Pacientiem jānorāda lietot REZOLSTA 30 minūšu laikā pēc maltītes pabeigšanas (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

## **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvām vielām vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar smagiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem.

Lietošana vienlaicīgi ar tālāk minētajām zālēm, jo iespējams terapeitiskās iedarbības zudums (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- karbamazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns;
- rifampicīns;
- lopinavīrs/ritonavīrs;
- divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*).

Lietošana vienlaicīgi ar turpmāk minētajām zālēm, jo iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.5. apakšpunktu):

- alfuzosīns;
- amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns;
- astemizols, terfenadīns;
- kolhicīns, lietojot pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- rifampicīns;
- melnā rudzu grauda atvasinājumi (piemēram, dihidroergotamīns, ergometrīns, ergotamīns, metilergonovīns);
- cisaprīds;
- dapoksetīns;
- domperidons;
- naloksegols;
- lurazidons, pimozīds, kvetiapīns, sertindols (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- elbasvīrs/grazoprevīrs;
- iekšķīgi lietots triazolāms, midazolāms (informāciju par piesardzību, kāda jāievēro, parenterāli lietojot midazolāmu, skat. 4.5. apakšpunktā);
- sildenafilis – lietojot pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, avanafilis;
- simvastatīns, lovastatīns un lomitapīns (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- dabigatrāns, tikagrelors.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Ieteicams regulāri novērtēt viroloģisko atbildes reakciju. Ja viroloģiskās atbildes reakcijas nav vai tā ir zudusi, jāveic rezistences pārbaudes.

Darunavīrs piesaistās galvenokārt pie  $\alpha_1$ -skābā glikoproteīna. Šī piesaistīšanās pie olbaltumvielas ir atkarīga no zāļu koncentrācijas, un tas liecina par piesaistīšanās piesātināmību. Tādēļ nevar izslēgt zāļu, kas stipri saistās pie  $\alpha_1$ -skābā glikoproteīna olbaltumvielu izspiešanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Ar ART ārstēti pacienti

REZOLSTA nedrīkst lietot iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem ir viena vai vairākas DRV-RAM vai HIV-1 RNS līmenis  $\geq 100\,000$  kopijas/ml vai CD4+ šūnu skaits  $< 100$  šūnas  $\times 10^6/l$  (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kombinācijas ar optimizētām fona shēmām (OFS), kas neparedz  $\geq 2$  NRTI lietošanu, šajā populācijā nav pētītas. Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Grūtniecība

Ir pierādīts, ka grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī darunavīra/kobicistata lietošana pa 800/150 mg vienreiz dienā panāk zemu darunavīra kopējo iedarbību un ka darunavīra  $C_{\min}$  līmenis samazinās par aptuveni 90 % (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pazeminās kobicistata līmenis, un darunavīra iedarbības farmakokinētiskais pastiprinājums var nebūt pietiekams. Darunavīra kopējās iedarbības būtisks samazinājums var izraisīt virusoloģisku neveiksmi un palielināt risku, ka māte nodos HIV infekciju bērnam. Tādēļ grūtniecības laikā nedrīkst sākt terapiju ar REZOLSTA, un sievietēm, kurām REZOLSTA lietošanas laikā iestājas grūtniecība, terapijas shēma jāmaina pret alternatīvu terapijas shēmu (skatīt 4.2. un 4.6. apakšpunktu). Par alternatīvu shēmu var uzskatīt darunavīra lietošanu kopā ar ritonavīru mazā devā.

## Gados vecāki cilvēki

Tā kā informācija par REZOLSTA lietošanu pacientiem pēc 65 gadu vecumam ir ierobežota, jāievēro piesardzība, lietojot REZOLSTA gados vecākiem pacientiem, kuriem biežāk novēro pavājinātu aknu darbību un blakusslimības, un kuri biežāk lieto citu terapiju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

## Smagas ādas reakcijas

Darunavīra/ritonavīra klīniskās izstrādes programmas laikā (N = 3 063) 0,4% pacientu ziņots par smagām ādas reakcijām, kas var noritēt vienlaicīgi ar drudzi un/vai transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Par *DRESS* (zāļu izraisīti izsitumi kopā ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem) un Stīvensa-Džonsona sindromu ziņots reti (< 0,1%), bet pēcreģistrācijas uzraudzības laikā saņemti ziņojumi par toksisku epidermas nekrolīzi un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi. Ja rodas smagu ādas reakciju izpausmes vai simptomi, nekavējoties jāpārtrauc REZOLSTA lietošana. Šādas pazīmes var būt ļoti izteikti izsitumi vai izsitumi, ko pavada drudzis, vispārējs savārgums, nespēks, muskuļu vai locītavu sāpes, pūšļi, mutes gļotādas bojājumi, konjunktivīts, hepatīts un/vai eozinofīlija, taču ne tikai tie.

Izsitumi iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem izmantoja darunavīru/ritonavīru + raltegravīru saturošas shēmas, radās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma darunavīru/ritonavīru bez raltegravīra vai raltegravīru bez darunavīra/ritonavīra (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Alerģija pret sulfonamīdiem

Darunavīrs satur sulfonamīda grupu. Pacientiem, kuriem ir diagnosticēta alerģija pret sulfonamīdiem, REZOLSTA jālieto piesardzīgi.

## Hepatotoksicitāte

Darunavīra/ritonavīra lietotājiem ziņots par zāļu izraisītu hepatītu (piemēram, akūtu hepatītu, citolītisku hepatītu). Klīniskās izstrādes programmas (N = 3 063) laikā par hepatītu ziņots 0,5% pacientu, kuri saņēmuši kombinētu pretretrovīrusu terapiju ar darunavīru/ritonavīru. Palielināts aknu darbības traucējumu, tai skaitā smagu un iespējami letālu aknu nevēlamu blakusparādību, risks ir pacientiem, kuriem jau pirms terapijas ir aknu disfunkcija, tai skaitā hronisks aktīvs B vai C hepatīts. Ja vienlaicīgi tiek veikta pretvīrusu terapija pret B vai C hepatītu, sīkāku informāciju par lietotajām zālēm meklējiet atbilstošā zāļu aprakstā.

Pirms sākt terapiju ar REZOLSTA, jāveic atbilstoši laboratoriskie izmeklējumi, bet terapijas laikā pacienti jāuzrauga. Pacientiem ar hronisku hepatītu, cirozi vai pacientiem, kuriem pirms terapijas ir paaugstināts transamināžu līmenis, jāapsver pastiprināta AsAT/AlAT līmeņa kontrole, īpaši dažu sākotnējo REZOLSTA terapijas mēnešu laikā.

Ja REZOLSTA lietotājiem rodas pazīmes, kas liecina par no jaunu radušos aknu disfunkciju vai esošas disfunkcijas pastiprināšanos (tai skaitā klīniski nozīmīga aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās un/vai

noteikti simptomi, piemēram, nespēks, anoreksija, slikta dūša, dzelte, tumšs urīns, aknu jutība, hepatomegālija), nekavējoties jāapsver iespēja terapiju pārtraukt uz laiku vai pavisam.

### Pacienti ar blakusslimībām

#### *Aknu darbības traucējumi*

REZOLSTA, darunavīra vai kobicistata drošums un efektivitāte nav noteikta pacientiem ar smagu aknu pamatslimību, tādēļ REZOLSTA ir kontrindicēta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. REZOLSTA piesardzīgi jālieto pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jo šiem pacientiem paaugstinās nesaistīta darunavīra koncentrācija plazmā (skatīt 4.2., 4.3. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pierādīts, ka, nomācot kreatinīna sekrēciju kanāļos, kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu. Šī ietekme uz kreatinīna līmeni serumā, kas izraisa aprēķinātā kreatinīna klīrensa samazināšanos, jāņem vērā, lietojot REZOLSTA pacientiem, kuriem aprēķināto kreatinīna klīrensu izmanto klīniskās terapijas vadīšanai, tai skaitā vienlaicīgi lietoto zāļu devas pielāgošanai. Sīkāku informāciju skatīt kobicistata zāļu aprakstā.

REZOLSTA lietošanu nedrīkst sākt pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir mazāks par 70 ml/min, ja, ņemot vērā kreatinīna klīrensu, jāpielāgo vienu vai vairāku vienlaicīgi lietoto zāļu (piemēram, emtricitabīna, lamivudīna, tenofovīra dizoproksila [fumarāta, fosfāta vai sukcināta veidā] vai adefovīra dipivoksila) deva (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama īpaša piesardzība vai devas pielāgošana. Tā kā darunavīrs un kobicistats lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, tos nav iespējams nozīmīgā daudzumā izvadīt hemodialīzes vai peritoneālas dialīzes ceļā (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pašlaik nav atbilstošu datu, lai noteiktu, vai tenofovīra dizoproksila un kobicistata vienlaicīga lietošana ir saistīta ar lielāku nieru nevēlamu blakusparādību risku, salīdzinot ar shēmām, kas ietver tenofovīra dizoproksilu bez kobicistata.

#### *Hemofilijas slimnieki*

No pacientiem ar A un B tipa hemofiliju, kuri ārstēti ar HIV PI, tika saņemti ziņojumi par pastiprinātu asiņošanu, ieskaitot spontānas ādas hematomas un hemartrozes. Dažiem pacientiem papildus ordinēja VIII asinsreces faktoru. Vairāk nekā pusē no ziņotajiem terapijas pārtraukšanas gadījumiem terapija ar HIV PI tika turpināta vai atsākta. Cēloņsakarība ir iespējama, kaut arī darbības mehānisms nav skaidrs. Hemofilijas pacienti jābrīdina par iespējamu pastiprinātu asiņošanu.

### Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

### Osteonekroze

Lai arī uzskata, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, lielu ķermeņa masas indeksu), par kaulu nekrozes gadījumiem ziņots īpaši pacientiem ar progresējošu HIV slimību un/vai kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*CART; combination antiretroviral therapy*) ilgstošu lietošanu. Pacientiem jāiesaka griezties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

## Imūnās sistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms (IRIS)

Uzsākot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (*CART*) ar HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskās infekcijas izraisītājiem, rezultātā izraisot smagu klīnisku stāvokli vai esošo simptomu pasliktināšanos. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novēro pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc *CART* uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusa retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* (agrāk zināma kā *Pneumocystis carinii*) izraisīta pneimonija. Jāizvērtē jebkurš iekaisuma simptoms un, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Papildus, klīniskos pētījumos ar darunavīru un ritonavīra mazu devu līdztekus lietošanu novēroja *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivāciju.

Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Mijiedarbība ar zālēm

Ar kolhicīnu un spēcīgiem CYP3A4 un P-glikoproteīna inhibitoriem ārstētiem pacientiem ir aprakstīta dzīvībai bīstama un letāla zāļu mijiedarbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

REZOLSTA nedrīkst lietot kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, kas jālieto kopā ar farmakokinētikas uzlabotāju, jo ieteikumi par šādas kombinācijas devām nav apstiprināti. REZOLSTA nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ritonavīru saturošām zālēm vai ritonavīru vai kobicistatu saturošām shēmām.

Atšķirībā no ritonavīra kobicistats nav CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai UGT1A1 induktors. Nomainot ritonavīru kā farmakokinētikas uzlabotāju uz kobicistatu, pirmajās divās REZOLSTA terapijas nedēļās jāievēro piesardzība, īpaši tad, ja, lietojot ritonavīru kā farmakokinētikas uzlabotāju, bija jāitirē vai jāpielāgo kādu vienlaicīgi lietotu zāļu devas.

## Pediatriskā populācija

REZOLSTA nav ieteicams lietot pediatriem pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem. REZOLSTA nedrīkst lietot pediatriem pacientiem līdz 3 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.3. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

REZOLSTA satur darunavīru un kobicistatu, tādēļ mijiedarbības, kas var rasties, lietojot REZOLSTA, nosaka mijiedarbības, kas konstatētas, lietojot darunavīru (kombinācijā ar kobicistatu vai mazas devas ritonavīru) vai kobicistatu. Darunavīra/ritonavīra, darunavīra/kobicistata un kobicistata mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai pieaugušajiem.

### Zāles, kuras var ietekmēt darunavīrs/kobicistats

Darunavīrs ir CYP3A inhibitors – vājš CYP2D6 inhibitors un P-gp inhibitors. Kobicistats ir uz mehānismu balstīts CYP3A inhibitors un vājš CYP2D6 inhibitors. Kobicistats inhibē transportmolekulas p-glikoproteīnu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 un OATP1B3. Ja kobicistatu lieto vienlaicīgi ar zālēm, kuras ir šo transportmolekulu substrāti, ir iespējama palielināta vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrācija plazmā. Nav paredzams, ka kobicistats inhibēs CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 vai CYP2C19. Nav paredzams, ka kobicistats inducēs CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 vai P-gp (MDR1). Darunavīra/kobicistata un zāļu, kuras primāri metabolizē CYP3A, vienlaicīga lietošana var palielināt tādu zāļu sistēmisko iedarbību, kas varētu pastiprināt vai paildzināt to terapeitisko ietekmi un nevēlamās blakusparādības.

Tāpēc REZOLSTA nedrīkst kombinēt ar zālēm, kuru klīrenss ir būtiski atkarīgs no CYP3A un kuru palielinātā sistēmiskā iedarbība ir saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem traucējumiem (šaurš terapeitiskais indekss; skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Zāles, kas ietekmē darunavīra/kobicistata iedarbību

Darunavīru un kobicistatu metabolizē CYP3A. Paredzams, ka zāles, kas inducē CYP3A aktivitāti, palielinās darunavīra un kobicistata klīrensu, pazeminot darunavīra un kobicistata koncentrāciju plazmā (piemēram, efavirens, karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls, rifampicīns, rifapentīns, rifabutin, divšķautņu asinszāle; skatīt 4.3. apakšpunktu un tālāk esošo mijiedarbības tabulu).

REZOLSTA un citu zāļu, kas inhibē CYP3A, vienlaicīga lietošana var samazināt darunavīra un kobicistata klīrensu un paaugstināt darunavīra un kobicistata koncentrāciju plazmā (piemēram, azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi, piemēram, klotrimazols). Šī mijiedarbība ir aprakstīta turpmāk mijiedarbību tabulā.

REZOLSTA nedrīkst lietot vienlaicīgi ar ritonavīru vai kobicistatu saturošām zālēm vai shēmām. REZOLSTA nedrīkst lietot kombinācijā ar REZOLSTA atsevišķām sastāvdaļām (darunavīru vai kobicistatu). REZOLSTA nedrīkst lietot kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, kas jālieto kopā ar farmakokinētikas uzlabotāju, jo ieteikumi par šādas kombinācijas devām nav apstiprināti.

### Mijiedarbību tabula

Turpmāk tabulā norādītas paredzamās mijiedarbības starp REZOLSTA un pretretrovīrusu un ne-pretretrovīrusu zālēm, un tā veidota, pamatojoties uz konstatēto mijiedarbību ar darunavīru/ritonavīru, darunavīru/kobicistatu un kobicistatu.

Darunavīra mijiedarbības īpašības ir atkarīgas no tā, vai par farmakokinētikas uzlabotāju izmantots ritonavīrs vai kobicistats, tāpēc ieteikumi par darunavīra un citu zāļu vienlaicīgu lietošanu var atšķirties. Tālāk esošajā tabulā ir norādīts, kad ieteikumi par REZOLSTA atšķiras no tiem, kuri attiecināmi uz darunavīru, kas pastiprināts ar nelielām ritonavīra devām. Papildu informāciju skatīt PREZISTA zāļu aprakstā.

Zāļu mijiedarbības piemēru saraksts zemāk nav izsmeļošs, tāpēc jāizmanto katra medikamenta, kuru lieto vienlaicīgi ar REZOLSTA, informācija, lai uzzinātu par metabolisma ceļu, mijiedarbības ceļiem, iespējamo risku un specifiskiem pasākumiem, kuri jāveic vienlaicīgas lietošanas gadījumā.

<b>MIJIEDARBĪBA UN IETEIKUMI PAR DEVĀM, LIETOJOT KOPĀ AR CITĀM ZĀLĒM</b>		
<b>Zāles pēc terapeitiskās jomas</b>	<b>Mijiedarbība</b>	<b>Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu</b>
<b>HIV PRETRETROVĪRUSU LĪDZEKĻI</b>		
<b><i>Integrāzes pāvediena pārneses inhibitori</i></b>		
Dolutegravīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, nav paredzams, ka dolutegravīrs ietekmēs REZOLSTA farmakokinētiku.	REZOLSTA un dolutegravīru var lietot, nepielāgojot devu.
Raltegravīrs	Daži klīniskie pētījumi liecina, ka raltegravīrs var izraisīt mērenu darunavīra koncentrācijas plazmā pazemināšanos.	Pašlaik raltegravīra ietekme uz darunavīra koncentrāciju plazmā nešķiet klīniski nozīmīga. REZOLSTA un raltegravīru var lietot, nepielāgojot devu.
<b><i>HIV nukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i></b>		
Didanozīns 400 mg vienreiz dienā	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehāniskā mijiedarbība nav paredzama.	REZOLSTA un didanozīnu var lietot, nepielāgojot devu. Lietojot didanozīnu vienlaicīgi ar REZOLSTA, didanozīns jālieto tukšā dūšā 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc REZOLSTA (ko lieto kopā ar uzturu).



Tenofovīra dizoproksils*  *Pētījums tika veikts, izmantojot tenofovīra dizoproksila fumarātu	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās tenofovīra koncentrāciju plazmā. (P-glikoproteīna inhibīcija)	REZOLSTA un tenofovīra dizoproksilu var lietot, nepielāgojot devu. Lietojot REZOLSTA kombinācijā ar tenofovīra dizoproksilu, var būt jāuzrauga nieru darbība, īpaši pacientiem, kuriem ir sistēmiska vai nieru slimība, vai pacientiem, kuri lieto nefrotoksiskus līdzekļus.
Emtricitabīns/tenofovīra alafenamīds	Tenofovīra alafenamīds ↔ Tenofovīrs ↑	Vienlaicīgas lietošanas ar REZOLSTA gadījumā ieteicamā emtricitabīna/tenofovīra alafenamīda deva ir 200/10 mg reizi dienā.
Abakavīrs Emtricitabīns Lamivudīns Stavudīns Zidovudīns	Pamatojoties uz citu NRTI (t.i., emtricitabīna, lamivudīna, stavudīna un zidovudīna), kuri tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm, un abakavīra, kura metabolismu nemediē CYP, atšķirīgiem eliminācijas ceļiem, šo zāļu un REZOLSTA mijiedarbība nav gaidāma.	REZOLSTA var lietot vienlaicīgi ar šiem NRTI, nepielāgojot devu.
<b><i>HIV ne-nukleo(z/t)īdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)</i></b>		
Efavirens	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka efavirens pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar efavirensu.  Šis ieteikums atšķiras no tā, kāds attiecināms uz darunavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.
Etravirīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka etravirīns pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar etravirīnu.  Šis ieteikums atšķiras no tā, kāds attiecināms uz darunavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.
Nevirapīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka nevirapīns pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā (CYP3A indukcija). Paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās nevirapīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar nevirapīnu.  Šis ieteikums atšķiras no tā, kāds attiecināms uz darunavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.
Rilpivirīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās rilpivirīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	REZOLSTA vienlaicīgi ar rilpivirīnu var lietot, nepielāgojot devu, jo paredzamo rilpivirīna koncentrācijas paaugstināšanos neuzskata par klīniski nozīmīgu.
<b>CCR5 ANTAGONISTI</b>		
Maraviroks 150 mg divreiz dienā	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās maraviroka koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, maraviroka ieteicamā deva ir 150 mg divreiz dienā. Sīkāku informāciju skatīt maraviroka zāļu aprakstā.

<b><math>\alpha</math>1-ADRENORECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Alfuzosīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA palielinās alfuzosīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga REZOLSTA un alfuzosīna lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>ANESTĒZIJAS LĪDZEKLIS</b>		
Alfentanils	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA palielinās alfentanila koncentrāciju plazmā.	Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, var būt nepieciešams samazināt alfentanila devu un novērot ilgstoša vai vēlīna elpošanas nomākuma risku.
<b>ANTACĪDI</b>		
Alumīnija/magnija hidroksīds Kalcija karbonāts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehāniskā mijiedarbība nav paredzama.	REZOLSTA un antacīdus var lietot vienlaicīgi, nepielāgojot devu.
<b>ANTIANGINĀLIE/ ANTIARITMISKIE LĪDZEKĻI</b>		
Dizopiramīds Flekainīds Lidokaīns (sistēmiski) Meksiletīns Propafenons  Amiodarons Bepidils Dronedarons Ivabradīns Hinidīns Ranolazīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo antiaritmisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šos antiaritmiskos līdzekļus vienlaicīgi ar REZOLSTA, jāievēro piesardzība un, ja iespējams, jāveic terapeitiskās koncentrācijas uzraudzība.  Amiodarona, bepidila, dronedarona, ivabradīna, hinidīna vai ranolazīna un REZOLSTA vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Digoksīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās digoksīna koncentrāciju plazmā. (P-glikoproteīna inhibīcija)	Pacientiem, kuri lieto REZOLSTA, sākotnēji ieteicams lietot mazāko iespējamo digoksīna devu. Lai iegūtu vēlamo klīnisko ietekmi, digoksīna deva uzmanīgi jātitrē, vērtējot pacienta vispārējo klīnisko stāvokli.
<b>ANTIBIOTIKAS</b>		
Klaritromicīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka klaritromicīns paaugstinās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija) Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, klaritromicīna koncentrācija var paaugstināties. (CYP3A inhibīcija)	Kombinējot klaritromicīnu ar REZOLSTA, jāievēro piesardzība.  Ieteicamā deva pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāskatās klaritromicīna zāļu aprakstā.
<b>ANTIKOAGULANTI/ ANTIAGREGANTI</b>		
Apiksabāns Edoksabāns Rivaroksabāns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, lietojot REZOLSTA vienlaicīgi ar šiem antikoagulantiem, var paaugstināties antikoagulanta koncentrācija, kas var palielināt asiņošanas risku. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar šiem antikoagulantiem.

Dabigatrāns Tikagrelors	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA un dabigatrāna vai tikagrelora vienlaicīgas lietošanas gadījumā var būt paaugstināta šī antikoagulanta koncentrācija. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija)	REZOLSTA un dabigatrāna vai tikagrelora vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.  Ieteicams lietot citus antiagregantus, kurus neietekmē CYP inhibīcija vai indukcija (piemēram, prazugrelu) (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Varfarīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var izmainīt varfarīna koncentrāciju plazmā.	Lietojot varfarīnu vienlaicīgi ar REZOLSTA, ieteicams kontrolēt starptautisko standartizēto koeficientu (INR).
<b>PRETKRAMPJU LĪDZEKĻI</b>		
Karbamazepīns Fenobarbitāls Fenitoīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka šie pretkrampju līdzekļi pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija).	REZOLSTA un šo pretkrampju līdzekļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Klonazepāms	Pamatojoties ar teorētiskajiem apsvērumiem, sagaidāms, ka REZOLSTA var paaugstināt klonazepāma koncentrāciju. (CYP3A inhibīcija)	REZOLSTA un klonazepāma vienlaicīgas lietošanas gadījumā ieteicama klīniska uzraudzība.
<b>ANTIDEPRESANTI</b>		
Augu izcelsmes uztura bagātinātāji Divšķautņu asinszāle	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka divšķautņu asinszāle pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā (CYP3A indukcija)	Divšķautņu asinszāles un REZOLSTA vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Paroksetīns Sertralīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo antidepresantu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija). Iepriekš iegūtie dati par darunavīru, kurš pastiprināts ar ritonavīru, liecina, ka šo antidepresantu koncentrācija plazmā pazeminājās (mehānisms nav zināms); iespējams, tas ir specifiski ritonavīram.	Ja šie antidepresanti jālieto kopā ar REZOLSTA, ieteicama klīniska novērošana, un var būt nepieciešama antidepresanta devas pielāgošana.
Amitriptilīns Dezipramīns Imipramīns Nortriptilīns Trazodons	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo antidepresantu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija)	
<b>PRETDIABĒTA LĪDZEKĻI</b>		
Metformīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās metformīna koncentrāciju plazmā. (MATE1 inhibīcija)	Pacientiem, kuri lieto REZOLSTA, ieteicams veikt rūpīgu uzraudzību un pielāgot metformīna devu.

<b>PRETVEMŠANAS LĪDZEKĻI</b>		
Domperidons	Nav pēģīta.	Domperidona vienlaicīga lietošana ar REZOLSTA ir kontraindicēta.
<b>PRETSĒNĪŠU LĪDZEKĻI</b>		
Klotrimazols Flukonazols Itrakonazols Izavukonazols Posakonazols  Vorikonazols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo pretsēnīšu līdzekļu koncentrāciju plazmā, un pretsēnīšu līdzekļi var palielināt darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija un/vai P-gp inhibīcija)  Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, var paaugstināties vai pazemināties vorikonazola koncentrācija.	Jāievēro piesardzība un ieteicams veikt klīnisku uzraudzību.  Ja zāles jālieto vienlaicīgi, itrakonazola dienas deva nedrīkst pārsniegt 200 mg.  Vorikonazolu nedrīkst kombinēt ar REZOLSTA, izņemot gadījumus, kad ieguvumu un riska attiecības novērtēšanas rezultāts atbilst vorikonazola lietošanu.
<b>PRETPODAGRAS LĪDZEKĻI</b>		
Kolhicīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās kolhicīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai P-glikoproteīna inhibīcija).	Ja nepieciešama ārstēšana ar REZOLSTA, pacientiem ar normālu nieru vai aknu darbību ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu. Kolhicīna un REZOLSTA kombinācija ir kontraindicēta pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>PRETMALĀRIJAS LĪDZEKĻI</b>		
Artemeters/Lumefantrīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās lumefantrīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija).	REZOLSTA un artemeteru/lumefantrīnu var lietot, nepielāgojot devu; taču lumefantrīna iedarbības palielināšanās dēļ kombinācija jālieto piesardzīgi.
<b>PRETMIKOBAKTĒRIJU LĪDZEKĻI</b>		
Rifampicīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka rifampīns pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Rifampicīna un REZOLSTA kombinācija ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rifabutinā Rifapentīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka šie pretmikobaktēriju līdzekļi pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar rifabutīnu un rifapentīnu. Ja šāda kombinācija ir nepieciešama, rifabutīna ieteicamā deva ir 150 mg trīsreiz nedēļā noteiktās dienās (piemēram, pirmdien-trešdien-piektdien). Jāveic pastiprināta uzraudzība, lai konstatētu ar rifabutīnu saistītās nevēlamās blakusparādības, to vidū neitropēniju un uveītu, jo ir paredzama rifabutīna iedarbības pastiprināšanās. Turpmāka rifabutīna devas samazināšana nav pētīta. Jāatceras, ka 150 mg lietošana divreiz nedēļā nevar nodrošināt optimālu rifabutīna iedarbību, tādējādi radot rezistences pret rifamicīnu un neveiksmīga ārstēšanas iznākuma risku. Jāņem vērā oficiālie norādījumi par pareizu tuberkulozes ārstēšanu ar HIV inficētiem pacientiem.  Šis ieteikums atšķiras no tā, kāds attiecināms uz darunavīru, kas pastiprināts ar ritonavīru. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.
<b>PRETAUDZĒJU LĪDZEKĻI</b>		
Dasatinībs Nilotinībs Vinblastīns Vinkristīns  Everolīms Irinotekāns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo pretaudzēju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, šo zāļu koncentrācija var paaugstināties, kas var palielināt parasti ar šīm zālēm saistīto nevēlamo blakusparādību iespējamību. Kombinējot kādas no šīm pretaudzēju zālēm ar REZOLSTA, jāievēro piesardzība.  Everolīma vai irinotekāna un REZOLSTA vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>ANTIPSIHOTISKIE/NEIROLEPTISKIE LĪDZEKĻI</b>		
Perfenazīns Risperidons Tioridazīns  Lurazidons Pimozīds Sertindols Kvetiapīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo neiroleptisko līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP3A, CYP2D6 un/vai P-gp inhibīcija)	Lietojot REZOLSTA vienlaicīgi ar perfenazīnu, risperidonu vai tioridazīnu, ieteicams veikt klīnisku uzraudzību. Lietojot šos neiroleptiskos līdzekļus vienlaicīgi ar REZOLSTA, jāapsver neiroleptisko līdzekļu devas samazināšana.  Lurazidona, pimozīda, kvetiapīna vai sertindola un REZOLSTA kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

<b>β-BLOKATORI</b>		
Karvedilols Metoprolols Timolols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo bēta blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Lietojot REZOLSTA vienlaicīgi ar bēta blokatoriem, ieteicams veikt klīnisku uzraudzību un jāapsver mazākas bēta blokatora devas lietošana.
<b>KALCIJA KANĀLU BLOKATORI</b>		
Amlodipīns Diltiazems Felodipīns Nikardipīns Nifedipīns Verapamils	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo kalcija kanālu blokatoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai CYP2D6 inhibīcija)	Lietojot šīs zāles vienlaicīgi ar REZOLSTA, ieteicams veikt terapeitiskās ietekmes un nevēlamo blakusparādību klīnisku uzraudzību.
<b>KORTIKOSTEROĪDI</b>		
Kortikosteroīdi, ko primāri metabolizē CYP3A (ieskaitot betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu).	Mijiedarbība nav pētīta ar nevienu no REZOLSTA sastāvdaļām.  Vienlaicīgi lietojot ar REZOLSTA, šo zāļu koncentrāciju plazmā var palielināties, izraisot kortizola koncentrācijas samazināšanos serumā.	REZOLSTA un kortikosteroīdu vienlaicīga lietošana, ko metabolizē CYP3A (piem., flutikazona propionāts vai citi inhalējami vai nazālie kortikosteroīdi), var palielināt kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības attīstības risku, tostarp Kušinga sindromu un virsnieru nomākumu.  Vienlaicīga zāļu ievadīšana ar CYP3A metabolizētiem kortikosteroīdiem nav ieteicama, ja vien potenciālais ieguvums pacientam neatsver risku, šādā gadījumā pacientiem nepieciešama kortikosteroīdu sistēmiskās iedarbības novērošana. Jāapsver alternatīvu kortikosteroīdu lietošana, kas ir mazāk atkarīgi no CYP3A metabolisma, piemēram, beklometazona intranazālās vai inhalējamās zāļu formas, jo īpaši lietojot ilgstoši.
Deksametazons (sistēmiski)	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka (sistēmiski lietots) deksametazons pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija)	Kombinācijā ar REZOLSTA sistēmiski ievadīts deksametazons jālieto uzmanīgi.
<b>ENDOTELĪNA RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Bosentāns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka bosentāns pazeminās darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā. (CYP3A indukcija) Paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās bosentāna koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar bosentānu.

<b>PRET C HEPATĪTA VĪRUSU (CHV) VĒRSTI PRETVĪRUSU LĪDZEKĻI</b>		
<b>NS3-4A inhibitori</b>		
Elbasvīrs/grazoprevīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var pastiprināt grazoprevīra darbību. (OATP1B un CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga REZOLSTA lietošana ar elbasvīru/grazoprevīru ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Glekaprevīrs/pibrentasvīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA var pastiprināt glekaprevīra un pibrentasvīra iedarbību. (P-gp, BCRP un/vai OATP1B1/3 inhibīcija)	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar glekaprevīru/pibrentasvīru.
Simeprevīrs	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās simeprevīra koncentrāciju plazmā. Simeprevīrs var paaugstināt darunavīra un/vai kobicistata koncentrāciju plazmā.	REZOLSTA nav ieteicams lietot vienlaicīgi ar simeprevīru.
<b>HMG CO-A REDUKTĀZES INHIBITORI</b>		
Atorvastatīns Fluvastatīns Pitavastatīns Pravastatīns Rosuvastatīns  Lovastatīns Simvastatīns	Atorvastatīns (10 mg reizi dienā): atorvastatīna AUC ↑ 290% atorvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatīna C <sub>min</sub> NN  Rosuvastatīns (10 mg reizi dienā): rosuvastatīna AUC ↑ 93% rosuvastatīna C <sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatīna C <sub>min</sub> NN  Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās fluvastatīna, pitavastatīna, pravastatīna, lovastatīna un simvastatīna koncentrāciju plazmā. (CYP3A un/vai transporta inhibīcija)	Lietojot HMG-CoA reduktāzes inhibitoru vienlaicīgi ar REZOLSTA, var paaugstināties lipīdu līmeni pazeminošā līdzekļa koncentrācija plazmā, kas var izraisīt tādas nevēlamas blakusparādības, kā, piemēram, miopātiju. Ja vēlama HMG-CoA reduktāzes inhibitoru un REZOLSTA lietošana, ieteicams lietošanu sākt ar mazāko devu un devu titrēt līdz vēlamā klīniskā efekta sasniegšanai, vienlaicīgi uzraugot drošumu.  REZOLSTA lietošana vienlaicīgi ar lovastatīnu un simvastatīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<b>CITI LIPĪDUS MODIFICĒJOŠIE LĪDZEKĻI</b>		
Lomitapīds	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, sagaidāms, ka vienlaicīgas lietošanas gadījumā pastiprinātais REZOLSTA var paaugstināt lomitapīda koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
<b>H<sub>2</sub>-RECEPTORU ANTAGONISTI</b>		
Cimetidīns Famotidīns Nizatidīns Ranitidīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehānistiska mijiedarbība nav paredzama.	REZOLSTA var lietot vienlaicīgi ar H <sub>2</sub> -receptoru antagonistiem, nepielāgojot devu.

<b>IMŪNSUPRESANTI</b>		
Ciklosporīns Sirolīms Takrolīms  Everolīms	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo imūnsupresantu koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāveic imūnsupresīvā līdzekļa terapeitiska zāļu uzraudzība.  Everolīma un REZOLSTA vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
<b>INHALĒJAMI BĒTA AGONISTI</b>		
Salmeterols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās salmeterola koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Salmeterola un REZOLSTA vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Kombinācija var paaugstināt salmeterola kardiovaskulāro nevēlamo blakusparādību, tai skaitā QT pagarināšanās, sirdsklauvju un sinusa tahikardijas, risku.
<b>NARKOTISKIE PRETSĀPJU LĪDZEKĻI / OPIOĪDU ATKARĪBAS ARSTĒŠANAS LĪDZEKĻI</b>		
Buprenorfīns/naloksons	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var paaugstināt buprenorfīna un/vai norbuprenorfīna koncentrāciju plazmā.	Lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, buprenorfīna deva var nebūt jāpielāgo, bet ieteicams veikt rūpīgu klīnisku uzraudzību, lai konstatētu opiātu toksicitātes pazīmes.
Metadons	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var paaugstināt metadona koncentrāciju plazmā.  Lietojot ar ritonavīru pastiprinātu darunavīru, novērota neliela metadona koncentrācijas pazemināšanās plazmā. Papildu informāciju skatīt darunavīra zāļu aprakstā.	Uzsākot lietošanu vienlaicīgi ar REZOLSTA, metadona deva nav jāpielāgo. Ieteicams veikt klīnisku uzraudzību, jo dažiem pacientiem var būt jāpielāgo balstterapija.
Fentanils Oksikodons Tramadols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var paaugstināt šo pretsāpju līdzekļu koncentrāciju plazmā. (CYP2D6 un/vai CYP3A inhibīcija).	Lietojot REZOLSTA vienlaicīgi ar šiem pretsāpju līdzekļiem, ieteicams veikt klīnisku uzraudzību.
<b>KONTRACEPCIJAS LĪDZEKĻI UZ ESTROGĒNU BĀZES</b>		
Drospirenona (3 mg reizi dienā)  Etinilestradiols (0,02 mg reizi dienā)  Noretindrons	drospirenona AUC ↑ 58% drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenona C <sub>min</sub> NN  etinilestradiola AUC ↓ 30% etinilestradiola C <sub>max</sub> ↓ 14% etinilestradiola C <sub>min</sub> NN  Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, REZOLSTA var mainīt noretindrona koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija, UGT/SULT indukcija)	Estrogēnus saturošus kontracepcijas līdzekļus lietojot vienlaicīgi ar REZOLSTA, jāiesaka izmantot alternatīvu pretapaugļošanās metodi vai papildu pretapaugļošanās līdzekļus.  Pacientēm, kuras estrogēnus lieto hormonaizstājterapijā, klīniski jāuzrauga estrogēnu deficīta klīniskās izpausmes. REZOLSTA un drospirenonu saturoša preparāta vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir ieteicama klīniska uzraudzība, jo iespējama hiperkaliēmija.



<b>OPIOĪDU ANTAGONISTI</b>		
Naloksegols	Nav pēfīta.	REZOLSTA lietošana kopā ar naloksegolu ir kontrindicēta.
<b>5. TIPA FOSFODIESTERĀZES (PDE-5) INHIBITORI</b>		
Erektīlās disfunkcijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis  Avanafilis	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo PDE-5 inhibitoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	PDE-5 inhibitori erektilās disfunkcijas ārstēšanai vienlaicīgi ar REZOLSTA jālieto piesardzīgi. Ja REZOLSTA jālieto vienlaicīgi ar sildenafilu, vardenofilu vai tadalafilu, ieteicams lietot sildenafilu vienreizējā devā, kas nepārsniedz 25 mg 48 stundu laikā, vardenofilu vienreizējā devā, kas nepārsniedz 2,5 mg 72 stundu laikā, vai tadalafilu vienreizējā devā, kas nepārsniedz 10 mg 72 stundu laikā.  Avanafila un REZOLSTA kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai Sildenafilis Tadalafilis	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, paredzams, ka REZOLSTA paaugstinās šo PDE-5 inhibitoru koncentrāciju plazmā. (CYP3A inhibīcija)	Droša un efektīva sildenafilā deva pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, ko varētu lietot vienlaicīgi ar REZOLSTA, nav noteikta. Ir palielināta ar sildenafilu saistīto nevēlamo blakusparādību (tai skaitā redzes traucējumu, hipotensijas, ilgstošas erekcijas un sinkopes) iespējamība. Tādēļ REZOLSTA un sildenafilā, ko lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).  Tadalafilā, ko lieto pulmonālas arteriālas hipertensijas ārstēšanai, lietošana vienlaicīgi ar REZOLSTA nav ieteicama.
<b>PROTONU SŪKŅA INHIBITORI</b>		
Dekslansoprazols Esomeprazols Lansoprazols Omeprazols Pantoprazols Rabeprazols	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, mehānistiska mijiedarbība nav paredzama.	REZOLSTA var lietot vienlaicīgi ar protonu sūkņa inhibitoriem, nepielāgojot devu.



dzīvniekiem pierādīts, ka kobicistats izdalās pienā. Mātes, kurām barošanas ar krūti laikā jālieto REZOLSTA, jāinformē, ka viņas nekādā gadījumā nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo ar krūti barotam zīdāinim iespējama gan HIV transmisija, gan nevēlamās blakusparādības.

### Fertilitāte

Informācija par darunavīra vai kobicistata ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejama. Ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti dzīvniekiem nekonstatēja (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, lietojot REZOLSTA, ietekme uz pārošanos vai fertilitāti nav paredzama.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

REZOLSTA var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Dažiem pacientiem ārstēšanas laikā ar shēmām, kas satur darunavīru un kobicistatu, ziņots par reiboni, un tas jāatceras, vērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

REZOLSTA vispārējais drošuma profils ir balsīts uz pieejamajiem klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti, lietojot darunavīru kopā ar kobicistatu vai ritonavīru, kā arī lietojot kobicistatu, un uz pēcreģistrācijas datiem, kas iegūti, lietojot darunavīru/ritonavīru.

REZOLSTA satur darunavīru un kobicistatu, tādēļ iespējamās nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar katru atsevišķo sastāvdaļu.

3. fāzes pētījumā GS-US-216-130 visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības bija caureja (28%), slikta dūša (23%) un izsitumi (16%). Nopietnas nevēlamās blakusparādības bija cukura diabēts, paaugstināta jutība (pret zālēm), imūnās sistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms, izsitumi un vemšana. Visos gadījumos šīs nopietnās blakusparādības novēroja vienai pētāmajai personai (0,3%), izņemot izsitumus, ko novēroja 2 pētāmajām personām (0,6%).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots darunavīra/ritonavīra klīniskās attīstības programmā un spontānu ziņojumu veidā, ir caureja, slikta dūša, izsitumi, galvassāpes un vemšana. Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības ir akūta nieru mazspēja, miokarda infarkts, imūnās sistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms, trombocitopēnija, osteonekroze, caureja, hepatīts un paaugstināta ķermeņa temperatūra.

Saskaņā ar 96. nedēļā veiktās analīzes rezultātiem darunavīra/ritonavīra drošuma dati terapiju iepriekš nesaņēmušām pētāmām personām, lietojot tos pa 800/100 mg vienreiz dienā, bija līdzīgi darunavīra/ritonavīra drošuma datiem terapiju iepriekš saņēmušām pētāmām personām, tos lietojot pa 600/100 mg divreiz dienā, izņemot sliktu dūšu, ko biežāk novēroja iepriekš neārstētām pētāmām personām. To noteica vieglas intensitātes slikta dūša.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmas klasēm (SOC) un biežuma kategorijām. Katrā biežuma kategorijā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežuma kategorijas noteiktas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Nevēlamās blakusparādības, lietojot darunavīru/kobicistatu pieaugušiem pacientiem

<b>MedDRA orgānu sistēmu grupa Biežuma kategorija</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
bieži	paaugstināta jutība (pret zālēm)
retāk	imūnās sistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
bieži	anoreksija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija, hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
bieži	patoloģiski sapņi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
ļoti bieži	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
ļoti bieži	caureja, slikta dūša
bieži	vemšana, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, dispepsija, meteorisms, paaugstināts aizkuņģa enzīmu līmenis
retāk	akūts pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
bieži	paaugstināts aknu enzīmu līmenis
retāk	hepatīts*, citolītisks hepatīts*
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
ļoti bieži	izsitumi (arī makulozi, makulopapulozi, papulozi, eritematozi, niezoši izsitumi, ģeneralizēti izsitumi un alerģiskais dermatīts)
bieži	angioedēma, nieze, nātrene
reti	reakcija uz zālēm ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem*, Stīvensa-Džonsona sindroms*
nav zināmi	toksiska epidermas nekrolīze*, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze*
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
bieži	mialģija
retāk	osteonekroze*
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
retāk	ginekomastija*
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
bieži	nespēks
retāk	astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	
bieži	paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs

\* Šīs nevēlamās blakusparādības nav novērotas klīniskajos pētījumos ar darunavīru/ kobicistatu, bet tās ir konstatētas, lietojot darunavīra/ritonavīra terapiju, un ir paredzamas, lietojot arī darunavīru/kobicistatu.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Izsitumi*

Klīniskos pētījumos ar darunavīru/ritonavīru un darunavīru/kobicistatu izsitumi bija galvenokārt viegli vai vidēji izteikti, bieži radās pirmo četru terapijas nedēļu laikā un, turpinot zāļu lietošanu, izzuda (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vienas grupas pētījumā, kurā pētīja 800 mg darunavīra lietošanu vienreiz dienā kombinācijā ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā un citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, 2,2% pacientu pārtrauca ārstēšanos izsitumu dēļ.

### *Vielmaiņas raksturlielumi*

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Patoloģijas skeleta-muskuļu sistēmā*

Lietojot HIV proteāzes inhibitorus, īpaši kombinācijā ar NRTI, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzes līmeni, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

Ziņots par kaulu nekrozes gadījumiem, galvenokārt pacientiem ar vispārēji zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*CART*) ilgstošu lietošanu. Šo gadījumu biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Imūnās sistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms*

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*CART*) sākumā var novērot iekaisuma atbildes reakciju uz asimptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Asiņošana pacientiem ar hemofiliju*

Ir bijuši ziņojumi par palielinātu spontānas asiņošanas biežumu hemofilijas slimniekiem, kuri saņem pretretrovīrusu proteāžu inhibitorus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Samazināts aprēķinātais kreatinīna klīrenss*

Pierādīts, ka, nomācot kreatinīna sekrēciju nieru kanāliņos, kobicistats samazina aprēķināto kreatinīna klīrensu. Kreatinīna līmeņa pieaugums serumā kobicistata inhibējošās ietekmes dēļ parasti nepārsniedz 0,4 mg/dl.

Kobicistata ietekmi uz kreatinīna līmeni serumā pētīja I fāzes pētījumā pētāmām personām ar normālu nieru darbību (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR:50-79 ml/min, n = 18). Pēc *Cockcroft-Gault* metodes aprēķinātā glomerulārās filtrācijas ātruma (eGFR<sub>CG</sub>) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo vērtību, novēroja septiņas dienas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 150 mg kobicistata pētāmām personām ar normālu nieru darbību (-9,9  $\pm$  13,1 ml/min) un viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (-11,9  $\pm$  7,0 ml/min). Šis eGFR<sub>CG</sub> samazinājums bija atgriezenisks pēc kobicistata lietošanas pārtraukšanas un neietekmēja reālo glomerulārās filtrācijas ātrumu, kas noteikts pēc testa zāļu ioheksola klīrensa.

3. fāzes vienas grupas pētījumā (GS-US-216-0130) eGFR<sub>CG</sub> samazinājumu konstatēja 2. nedēļā, un tas saglabājās stabils līdz 48. nedēļai. Vidējās eGFR<sub>CG</sub> izmaiņas no pētījuma sākuma bija -9,6 ml/min 2. nedēļā un -9,6 ml/min 48. nedēļā.

Sīkāku informāciju skatīt kobicistata zāļu aprakstā.

## Pediatrikā populācija

Nav apstiprināts REZOLSTA drošums un efektivitāte pediatrikajiem pacientiem vecumā no 3 līdz 17 gadiem (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu).

## Citas īpašas pacientu grupas

### *Pacienti, kuri vienlaicīgi inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu*

Pieejams maz informācijas par REZOLSTA lietošanu pacientiem, kuri vienlaicīgi inficēti ar B un/vai C hepatīta vīrusu. Starp 1968 ārstētiem pacientiem, kuri saņēma darunavīra un ritonavīra kombināciju 600/100 mg divreiz dienā, 236 pacienti bija inficēti arī ar B vai C hepatītu. Vienlaicīgi inficētiem pacientiem vairāk bija iespējama sākotnēja un terapijas laikā konstatēta aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās nekā tiem, kuriem nav hronisks vīrusu hepatīts (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pieredze par REZOLSTA vai darunavīra un kobicistata kombinācijas akūtu pārdozēšanu cilvēkiem ir neliela. Veseliem brīvprātīgajiem pēc līdz pat 3200 mg iekšķīgi lietojama darunavīra šķīduma reizes devas saņemšanas un līdz pat 1600 mg darunavīra tablešu formas saņemšanas kopā ar ritonavīru nekonstatēja nevēlamu simptomātisku ietekmi.

Specifiska antidota, kas būtu lietojams pēc REZOLSTA pārdozēšanas, nav. REZOLSTA pārdozēšanas terapija ietver vispārējus uzturošus pasākumus, ieskaitot dzīvībai svarīgo pazīmju uzraudzību un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Tā kā darunavīrs un kobicistats lielā mērā saistās ar olbaltumvielām, ar dialīzi nav iespējams izvadīt nozīmīgu aktīvo vielu daudzumu.

## **5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas, ATĶ kods: J05AR14

### Darbības mehānisms

Darunavīrs ir HIV-1 proteāzes dimerizācijas un katalītiskās aktivitātes inhibitors ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Tas selektīvi inhibē HIV kodēto Gag-Pol poliproteīnu šķelšanos ar vīrusu inficētās šūnās, tādējādi novēršot nobriedušu infekciozu vīrusu daļiņu veidošanos.

Kobicistats ir uz mehānismu balstīts CYP3A apakšgrupas P450 citohromu inhibitors. Kobicistata veiktā CYP3A mediētā metabolisma inhibīcija palielina CYP3A substrātu, piemēram, darunavīra, sistēmisko iedarbību, bet biopieejamība ir ierobežota, un pusperiods ir saīsināts no CYP3A atkarīga metabolisma dēļ.

### Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

Darunavīrs ir efektīvs pret HIV-1 laboratoriskiem celmiem un klīniskiem izolātiem, HIV-2 laboratoriskiem celmiem akūti inficētās T-šūnu līnijās, cilvēka perifērisko asiņu mononukleārajās šūnās un cilvēka monocītos/makrofāgos ar mediāniem  $EC_{50}$  rādītājiem robežās no 1,2 līdz 8,5 nM (0,7 – 5,0 ng/ml). Darunavīram piemīt pretvīrusu aktivitāte *in vitro* pret plašu HIV-1 grupas M paneli (A, B, C, D, E, F, G) un O grupas primāriem izolātiem ar  $EC_{50}$  rādītājiem robežās no < 0,1 līdz 4,3 nM.

Šie  $EC_{50}$  rādītāji atrodas zem 50% šūnu toksicitātes koncentrācijas robežām 87  $\mu M$  līdz > 100  $\mu M$ .

Kobicistatam nepiemīt nosakāma pretvīrusu aktivitāte pret HIV-1, un tas nedarbojas pretēji darunavīru pretvīrusu ietekmei.

### Rezistence

Pret darunavīru rezistentu vīrusu formu selekcija no HIV-1 savvaļas tipa vīrusa *in vitro* prasīja ilgu laiku (>3 gadiem). Selekcionētie vīrusi darunavīra klātbūtnē, koncentrācijā, kas pārsniedza 400 nM, nebija spējīgi augt. Šādos apstākļos selekcionētiem vīrusiem ar (23 – 50 reizes) pazeminātu jutību pret darunavīru bija raksturīga proteāzes gēna 2 līdz 4 aminoskābju aizstāšana. Selekcijas eksperimentā iegūto vīrusu samazināto jutību pret darunavīru nevarēja izskaidrot ar šo proteāzes mutāciju rašanos.

REZOLSTA rezistences profilu nosaka darunavīrs. Kobicistats neizraisa HIV rezistences mutāciju veidošanos, jo tam nepiemīt pretvīrusu darbība. REZOLSTA rezistences profilu apliecina divi 3. fāzes pētījumi, kas veikti ar darunavīru/ritonavīru iepriekš neārstētiem (ARTEMIS) un iepriekš ārstētiem (ODIN) pacientiem, un pētījuma GS-US-216-130 48 nedēļu datu analīze iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem.

Zemus rezistentu HIV-1 vīrusu veidošanās rādītājus novēroja ar ART neārstētiem pacientiem, kurus pirmo reizi ārstē ar REZOLSTA vai 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienreiz dienā kombinācijā ar citu ART, un ar ART iepriekš ārstētiem pacientiem bez darunavīra RAM, kuri saņem REZOLSTA vai darunavīru/ritonavīru pa 800/100 mg vienreiz dienā kombinācijā ar citu ART. Turpmāk tabulā atainota HIV-1 proteāzes mutāciju veidošanās un jutības pret HIV PI zudums viroloģiskas neveiksmes gadījumā GS-US-216-130, ARTEMIS un ODIN pētījumu beigās.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Iepriekš neārstēti pacienti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienreiz dienā N = 295	Iepriekš ārstēti pacienti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienreiz dienā N = 18	Iepriekš neārstēti pacienti darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā N = 343	Iepriekš ārstēti pacienti darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā N = 294	Iepriekš ārstēti pacienti darunavīrs/ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā N = 296
Tādu pētāmo personu skaits, kurām konstatēta viroloģiska neveiksme un genotipa dati, kas liecina par mutāciju veidošanos <sup>c</sup> pētījuma beigās, n/N					
Primārās (nozīmīgās) PI mutācijas	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Tādu pētāmo personu skaits, kurām konstatēta viroloģiska neveiksme un fenotipa dati, kas liecina par jutības zudumu pret PI pētījuma beigās, salīdzinot ar pētījuma sākumu <sup>d</sup> , n/N					
HIV PI					
darunavīrs	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavīrs	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavīrs	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavīrs	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavīrs	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sahinavīrs	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavīrs	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> Viroloģiska neveiksme, kas izvēlēta rezistences pārbaudei, definēta šādi: nekad nav bijis nomākums: HIV-1 RNS samazinājums par  $< 1 \log_{10}$ , salīdzinot ar pētījuma sākumu, un  $\geq 50$  kopijas/ml 8. nedēļā, kas apstiprināts nākamajā vizītē; atkārtota saistīšanās: HIV-1 RNS  $< 50$  kopijas/ml, pēc tam apstiprināts HIV-1 RNS līmenis līdz  $\geq 400$  kopijas/ml vai apstiprināts HIV-1 RNS pieaugums par  $> 1 \log_{10}$ , salīdzinot ar zemāko līmeni; terapijas pārtraukšana pie HIV-1 RNS līmeņa  $\geq 400$  kopijas/ml pēdējā apmeklējumā

<sup>b</sup> Viroloģiska neveiksme, pamatojoties uz TLOVR ne-VF cenzētu algoritmu (HIV-1 RNS  $> 50$  kopijas/ml)

<sup>c</sup> IAS-USA saraksti

<sup>d</sup> GS-US-216-0130 pētījumā sākotnējais fenotips nebija pieejams

## Krusteniskā rezistence

Viroloģiskas neveiksmes gadījumos GS-US-216-130 pētījumā nenovēroja krustenisku rezistenci ar citiem HIV PI. Informāciju par ARTEMIS un ODIN skat. tabulā iepriekš.

## Klīniskie rezultāti

REZOLSTA pretretrovīrusu ietekme ir saistīta ar darunavīra komponenti. Kobicistata kā darunavīra farmakokinētikas uzlabotāja iedarbība ir pierādīta farmakokinētikas pētījumos. Šajos farmakokinētikas pētījumos 800 mg darunavīra un 150 mg kobicistata iedarbība atbilda tai, kas novērota, lietojot darunavīru kopā ar 100 mg ritonavīra. Darunavīrs kā REZOLSTA komponente ir bioekvivalents 800 mg darunavīra vienreiz dienā kombinācijā ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā, kas lietoti vienlaicīgi atsevišķu zāļu veidā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pierādījumi par REZOLSTA efektivitāti, lietojot vienreiz dienā, ir balstīti uz GS-US-216-130 pētījuma 48 nedēļu datu analīzi ar ART neārstētiem un ar ART ārstētiem pacientiem un diviem 3. fāzes pētījumiem ARTEMIS un ODIN, kas veikti, lietojot 800/100 mg darunavīra/ritonavīra vienreiz dienā attiecīgi ar ART neārstētiem un ar ART ārstētiem pacientiem.

## Pieaugušajiem veikto REZOLSTA klīnisko pētījumu apraksts

*800 mg darunavīra vienreiz dienā vienlaicīgi ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā efektivitāte ar ART neārstētiem un ar ART ārstētiem pacientiem*

GS-US-216-130 ir vienas grupas, atklāts, 3. fāzes pētījums, kurā vērtēta kopā ar kobicistatu lietota darunavīra farmakokinētika, drošums, panesamība un efektivitāte 313 ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem (295 iepriekš neārstēti un 18 iepriekš ārstēti). Šie pacienti saņēma 800 mg darunavīra vienreiz dienā kombinācijā ar 150 mg kobicistata vienreiz dienā kopā ar pētnieka izvēlētu optimizētu fona shēmu (OFS), kas ietver divus aktīvus NRTI.

Ar HIV-1 inficētiem pacientiem, kuri bija piemēroti šim pētījumam, atlases laikā bija genotips, kas liecināja, ka nav darunavīra RAM, un HIV-1 RNS līmenis plazmā bija  $\geq 1000$  kopijas/ml. Turpmāk tabulā iekļauti 48 nedēļu analīzes efektivitātes dati no GS-US-216-130 pētījuma:

	GS-US-216-0130		
	Iepriekš neārstēti pacienti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienreiz dienā + OFS N = 295	Iepriekš ārstēti pacienti darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienreiz dienā + OFS N = 18	Visas pētāmās personas darunavīrs/kobicistats 800/150 mg vienreiz dienā + OFS N = 313
<i>Iznākumi 48. nedēļā</i>			
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
vidējā HIV-1 RNS log izmaiņa, salīdzinot ar pētījuma sākumu (log <sub>10</sub> kopijas/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar pētījuma sākumu <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Pieņēmumi atbilstoši TLOVR algoritmam

<sup>b</sup> Pieņēmumi, kas ietver pēdējā novērojuma pārvešanu uz priekšu

## Pieaugušajiem veikto darunavīra/ritonavīra klīnisko pētījumu apraksts

*800 mg darunavīra vienreiz dienā vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā efektivitāte ar ART neārstētiem pacientiem*

Darunavīra/ritonavīra 800/100 mg vienreiz dienā lietošanas efektivitāti pierāda analīzes dati par rezultātiem, kas randomizēta, kontrolēta, atklāta 3. fāzes pētījuma ARTEMIS 192 nedēļu laikā iegūti par pretretrovīrusu terapiju agrāk nesaņēmušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, salīdzinot



darunavīra/ritonavīra 800/100 mg lietošanu vienreiz dienā un lopinavīra/ritonavīra 800/200 mg dienas devas lietošanu (lietojot vienu vai divas reizes dienā). Abās grupās lietoja fiksētu fona shēmu – pa 300 mg tenofovīra dizoproksila fumarāta un 200 mg emtricitabīna vienreiz dienā.

Turpmākajā tabulā parādīti pētījuma *ARTEMIS* 48. un 96. nedēļā veiktās efektivitātes analīzes dati:

ARTEMIS						
Iznākumi	48. nedēļa <sup>a</sup>			96. nedēļa <sup>b</sup>		
	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā N = 343	lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā N = 346	Ārstēšanas atšķirība (atšķirības 95% TI)	darunavīrs/ ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā N = 343	lopinavīrs/ ritonavīrs 800/200 mg dienā N = 346	Ārstēšanas atšķirība (atšķirības 95% TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml <sup>a</sup> Visi pacienti	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>
Sākotnējais HIV-RNS līmenis < 100 000	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>
Sākotnējais HIV-RNS līmenis ≥ 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>
Sākotnējais CD4+ šūnu skaits < 200	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>
Sākotnējais CD4+ šūnu skaits ≥ 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>
mediānā CD4+ šūnu skaita izmaiņa, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>c</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Datus pamato 48. nedēļā veiktās analīzes

<sup>b</sup> Datus pamato 96. nedēļā veiktās analīzes

<sup>c</sup> Pieņēmumi atbilstoši TLOVR algoritmam

<sup>d</sup> Pamato parastais atbildes reakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

<sup>e</sup> Attiecībā uz pacientiem, kuri nepabeidza dalību, pastāv pieņēmums par neveiksmi: attiecībā uz pacientiem, kuri priekšlaikus pārtrauca dalību pētījumā, pastāv pieņēmums, ka izmaiņas vienādas ar nulli.

Tas, ka terapija ar darunavīru/ritonavīru nodrošina viroloģisko atbildes reakciju, kas nav sliktāka un definēta kā pacientu, kuru plazmā HIV-1 RNS koncentrācija mazāka par 50 kopijām/ml, procentuālais daudzums, ar 48. nedēļā veiktās analīzes rezultātiem tika pierādīts (izmantojot iepriekš definētu 12% līdzvērtīguma robežu) gan ārstēto pacientu (ITT), gan protokola (OP) populācijā. Šos rezultātus apstiprināja datu analīzes rezultāti pēc 96 nedēļas ilgas terapijas pētījuma *ARTEMIS* laikā. Pētījumā *ARTEMIS* šie rezultāti saglabājās līdz 192 nedēļas ilgas terapijas laikā.

*800 mg darunavīra vienreiz dienā vienlaicīgi ar 100 mg ritonavīra vienreiz dienā efektivitāte ar ART ārstētiem pacientiem*

**ODIN** ir randomizēts, atklāts 3. fāzes pētījums, kura laikā tiek salīdzināta 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana vienreiz dienā un 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošana divreiz dienā ART jau saņēmušiem pacientiem ar HIV-1 infekciju, attiecībā uz ko genotipa rezistences skrīninga laikā nav konstatēta genotipa *RAM* (t.i., V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V vai L89V), kas saistīta ar rezistenci pret darunavīru, un ar HIV-1 RNS kopiju koncentrāciju > 1000 kopijas/ml. Efektivitātes analīzes rezultāti pamatojas uz 48 nedēļas ilgu ārstēšanu (skatīt turpmāko tabulu). Abās grupās izmantoja optimizētu fona shēmu (OFS) ar ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Iznākumi	48. nedēļa		
	darunavīrs/ritonavīrs 800/100 mg vienreiz dienā + OFS N = 294	darunavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg divreiz dienā + OFS N = 296	Ārstēšanas atšķirība (atšķirības 95% TI)
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Sākotnējais HIV-1 RNS līmenis (kopijas/ml)			
< 100 000	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)
Sākotnējais CD4+ šūnu skaits (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Pēc HIV-1 vīrusa celma			
B tips	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
AE tips	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
C tips	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Cits <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
vidējās CD4+ šūnu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo vērtību (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Pieņemumi atbilstoši TLOVR algoritmam

<sup>b</sup> Pamato parastais atbildes reakcijas procentuālās atšķirības tuvinājums

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

<sup>d</sup> Vidējās atšķirības

<sup>e</sup> Pieņēmums, kas ietver pēdējā novērojuma pārvešanu uz priekšu

Tika pierādīts, ka pēc 48 nedēļas ilgas 800/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanas vienreiz dienā, salīdzinot ar 600/100 mg darunavīra/ritonavīra lietošanu divreiz dienā, viroloģiskā atbildes reakcija, kas definēta kā pacientu procentuālā daļa, kam HIV-1 RNS koncentrācija plazmā ir < 50 kopijas/ml, gan *ITT*, gan *OP* populācijā ir līdzvērtīga (izmantojot iepriekš definēto 12% līdzvērtīguma robežu).

Pacientiem ar vienu vai vairākām mutācijām, kas saistītas ar rezistenci pret darunavīru (*DRV-RAM*), ≥ 100 000 HIV-1 RNS kopijām/ml vai CD4+ šūnu skaitu < 100 šūnas x 10<sup>6</sup>/l lietot REZOLSTA nav atļauts (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pieejamie dati par pacientiem ar ne-B celma izraisītu HIV-1 infekciju ir ierobežoti.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojsi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ar REZOLSTA visās pediātriskās populācijas apakšgrupās HIV-1 infekcijas ārstēšanai.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Biopieejamības pētījumā pierādīts, ka darunavīra iedarbība, lietojot REZOLSTA un 800/100 mg darunavīra/ritonavīra dienā, līdzsvara koncentrācijā un pēc ēšanas veselām pētāmām personām ir salīdzināma.

REZOLSTA un atsevišķu līdzekļu veidā vienlaicīgi lietota 800/150 mg darunavīra/kobicistata bioekvivalence bija pierādīta veselām pētāmām personām, lietojot pēc ēšanas un tukšā dūšā.

## Uzsūkšanās

### *Darunavīrs*

Vienreizējas atsevišķi lietota darunavīra 600 mg devas absolūtā perorālā biopieejamība ir aptuveni 37%.

Pēc REZOLSTA iekšķīgas lietošanas darunavīrs veselīgiem brīvprātīgajiem uzsūcās strauji. Darunavīra maksimālā koncentrācija plazmā kobicistata klātbūtnē parasti tiek sasniegta 3 – 4,5 stundu laikā. Pēc REZOLSTA iekšķīgas lietošanas veselīgiem brīvprātīgajiem kobicistata maksimālo koncentrāciju plazmā novēroja 2 – 5 stundas pēc zāļu lietošanas.

Lietojot kopā ar uzturu, darunavīra relatīvā iedarbība ir 1,7 reizes lielāka nekā nelietojot kopā ar uzturu. Tādēļ REZOLSTA tabletes jālieto kopā ar uzturu. Uztura veids neietekmē REZOLSTA iedarbību.

## Izkliede

### *Darunavīrs*

Aptuveni 95% darunavīra saistās ar plazmas olbaltumvielām. Darunavīrs saistās galvenokārt ar plazmas  $\alpha_1$ -skābo glikoproteīnu.

Ievadot intravenozi, darunavīra izklijes tilpums vienam bija  $88,1 \pm 59,0$  l (vidēji  $\pm$  SN) un palielinājās līdz  $131 \pm 49,9$  l (vidēji  $\pm$  SN), ja pievienoja 100 mg ritonavīra divreiz dienā.

### *Kobicistats*

97 – 98% kobicistata saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām, un vidējā zāļu koncentrācijas attiecība plazmā un asinīs bija aptuveni 2.

## Biotransformācija

### *Darunavīrs*

Ekspieriments ar cilvēka aknu mikrosomām *in vitro* konstatēja, ka darunavīrs metabolizējas galvenokārt oksidācijas ceļā. Darunavīra metabolisms notiek galvenokārt ar aknu CYP sistēmas starpniecību un gandrīz tikai ar šīs sistēmas izoformu CYP3A4.  $^{14}\text{C}$ -darunavīra pētījums ar veselīgiem brīvprātīgajiem pierādīja, ka lielāko radioaktivitātes daļu plazmā pēc 400/100 mg darunavīra ar ritonavīru reizes devas nodrošina sākotnējā aktīvā viela. Cilvēkam identificēti vismaz trīs darunavīra oksidatīvie metabolīti; visiem konstatēta aktivitāte pret savvaļas HIV, kas ir vismaz 10 reizes mazāka par darunavīra aktivitāti.

### *Kobicistats*

Kobicistats tiek metabolizēts CYP3A (galvenokārt) un CYP2D6 (nedaudz) mediētas oksidācijas veidā un netiek pakļauts glikuronidācijai. Pēc  $^{14}\text{C}$ -kobicistata iekšķīgas lietošanas 99% cirkulējošās radioaktivitātes plazmā nodrošināja nemainīts kobicistats. Zemu metabolītu līmeni konstatē urīnā un izkārnījumos, un tas neveicina kobicistata CYP3A inhibējošo aktivitāti.

## Eliminācija

### *Darunavīrs*

Pēc 400/100 mg  $^{14}\text{C}$ -darunavīra un ritonavīra devas aptuveni 79,5% un 13,9% no lietotās  $^{14}\text{C}$ -darunavīra devas var atrast attiecīgi izkārnījumos un urīnā. Neizmainītā veidā izkārnījumos un urīnā atrod attiecīgi aptuveni 41,2% un 7,7% lietotās darunavīra devas. Lietojot kopā ar ritonavīru, darunavīra terminālais eliminācijas pusperiods bija aptuveni 15 stundas.

Darunavīra viena paša (150 mg) intravenozais klīrenss bija 32,8 l/h, bet kopā ar mazas devas ritonavīru – 5,9 l/h.

### *Kobicistats*

Pēc <sup>14</sup>C-kobicistata iekšķīgas lietošanas 86% un 8,2% devas konstatēja attiecīgi izkārnījumos un urīnā. Kobicistata mediānais terminālais plazmas pusperiods pēc REZOLSTA lietošanas ir aptuveni 3 – 4 stundas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pediatriskā populācija*

REZOLSTA farmakokinētika pediatriem pacientiem nav pētīta.

#### *Gados vecāki cilvēki*

##### *Darunavīrs*

Par šo populāciju pieejams maz informācijas. HIV-inficēto pacientu populācijas farmakokinētikas analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika vecuma (18-75 gadu robežās) ietekmē būtiski nemainās (n = 12, vecums ≥ 65 gadi) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr par pacientiem pēc 65 gadu vecuma ir pieejams maz informācijas.

##### *Kobicistats*

Kobicistata farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem (65 gadus veciem un vecākiem) nav pilnībā novērtēta.

#### *Dzimums*

##### *Darunavīrs*

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka darunavīra iedarbība ar HIV inficētām sievietēm ir nedaudz lielāka (16,8%) nekā vīriešiem. Šī atšķirība ir klīniski nenozīmīga.

##### *Kobicistats*

Klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības dzimuma dēļ nav konstatētas.

#### *Nieru darbības traucējumi*

REZOLSTA nav pētīts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

##### *Darunavīrs*

Masas līdzsvara pētījumā ar <sup>14</sup>C-darunavīru ar ritonavīru konstatēja, ka aptuveni 7,7% no lietotās darunavīra devas izdalās ar urīnu neizmainītā veidā.

Kaut arī pacientiem ar nieru darbības traucējumiem darunavīrs nav pētīts, populācijas farmakokinētiskā analīze liecina, ka darunavīra farmakokinētika ar HIV inficētiem pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 30-60 ml/min, n = 20) nav būtiski izmainīta (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Kobicistats*

Kobicistata farmakokinētikas pētījumu veic ar HIV-1 neinficētām pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aprēķinātais kreatinīna klīrenss mazāks par 30 ml/min). Nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem un veselām pētāmām personām nekonstatēja, kas atbilst kobicistata mazam renālam klīrensam.

#### *Aknu darbības traucējumi*

REZOLSTA nav pētīts pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

##### *Darunavīrs*

Darunavīrs galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Atkārtotu devu pētījumā ar darunavīru/ritonavīru (600/100 mg) divreiz dienā konstatēja, ka darunavīra kopējā koncentrācija plazmā pētāmām personām ar viegliem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; n = 8) un vidēji smagiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas; n = 8) aknu darbības traucējumiem bija salīdzināma ar koncentrāciju veselām pētāmām personām. Tomēr nesaisīta darunavīra koncentrācija bija attiecīgi

par aptuveni 55% (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 100% (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) augstāka. Šīs palielināšanās klīniskā nozīme nav zināma, tāpēc darunavīrs/ritonavīrs jālieto uzmanīgi. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz darunavīra farmakokinētiku nav pētīta (skatīt 4.2., 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### *Kobicistats*

Kobicistats galvenokārt tiek metabolizēts un izdalīts caur aknām. Kobicistata farmakokinētikas pētījumu veica ar HIV-1 neinficētām pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas). Klīniski nozīmīgas kobicistata farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar vidēji smagiem traucējumiem un veselām pētāmām personām nekonstatēja. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem REZOLSTA deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ietekme uz kobicistata farmakokinētiku nav pētīta.

#### *B hepatīta un/vai C hepatīta vīrusa vienlaicīga infekcija*

Klīniskos pētījumos nebija iegūts pietiekami daudz farmakokinētikas datu, lai noteiktu B un/vai C hepatīta vīrusa infekcijas ietekmi uz darunavīra un kobicistata farmakokinētiku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

#### *Grūtniecība un pēcdzemdību periods*

REZOLSTA lietojot grūtniecības laikā, darunavīra kopējā iedarbība ir zema. Sievietēm, kas REZOLSTA lietoja grūtniecības otrajā trimestrī, vidējās kopējā darunavīra  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  un  $C_{min}$  vērtības vienam pētījuma dalībniekam bija par attiecīgi 49%, 56% un 92% mazākas nekā pēcdzemdību periodā; grūtniecības trešajā trimestrī kopējā darunavīra  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  un  $C_{min}$  vērtības bija par attiecīgi 37%, 50% un 89% mazākas nekā pēc dzemdībām. Būtiski samazinājās arī nesaistītā zāļvielas frakcija, tostarp  $C_{min}$  līmenis bija samazinājies par aptuveni 90%. Galvenais šādas zemas kopējās iedarbības cēlonis ir izteikta kobicistata kopējās iedarbības samazināšanās, ko ierosina ar grūtniecību saistīta enzīmu inducēšana (skatīt turpmāk).

<b>Kopējā darunavīra farmakokinētiskie rezultāti pēc darunavīra/kobicistata lietošanas pa 800/150 mg vienu reizi dienā pretretrovīrusu terapijas shēmas ietvaros grūtniecības otrajā trimestrī, trešajā trimestrī un pēcdzemdību periodā</b>			
<b>Kopējā darunavīra farmakokinētika (vidējā vērtība ± SN)</b>	<b>Grūtniecības otrais trimestris (n=7)</b>	<b>Grūtniecības trešais trimestris (n=6)</b>	<b>Pēcdzemdību periods (6-12 nedēļas) (n=6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
$AUC_{24h}$ , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Grūtniecības laikā kobicistata kopējā iedarbība bija mazāka, un, iespējams, tādēļ pastiprinošā ietekme uz darunavīra iedarbību bija vājāka par optimālo. Grūtniecības otrajā trimestrī kobicistata  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  un  $C_{min}$  bija par attiecīgi 50%, 63% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām. Grūtniecības trešajā trimestrī kobicistata  $C_{max}$ ,  $AUC_{24h}$  un  $C_{min}$  bija par attiecīgi 27%, 49% un 83% mazāka nekā pēc dzemdībām.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Darunavīrs

Viena paša darunavīra toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem ekspozīcijā līdz klīniskās ekspozīcijas līmenim tika veikti pelēm, žurkām un suņiem, kombinācijā ar ritonavīru - žurkām un suņiem.

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar pelēm, žurkām un suņiem novēroja tikai nelielu darunavīra terapijas ietekmi. Grauzējiem identificētie mērķa orgāni bija asinsrades sistēma, asins koagulācijas sistēma, aknas un vairogdziedzeris. Novēroja mainīgu, bet ierobežotu, ar eritrocītiem saistīto parametru samazināšanos, vienlaicīgi ar aktivētā parciālā tromboplastīna laika palielināšanos.

Izmaiņas novērotas aknās (hepatocītu hipertrofija, vakuolizācija, paaugstināts aknu enzīmu līmenis) un vairogdziedzerī (folikulārā hipertrofija). Žurkām darunavīra kombinācija ar ritonavīru radīja nelielu eritrocītu, aknu un vairogdziedzera rādītāju palielināšanos, un aizkuņģa dziedzera saliņu fibrozes sastopamības pieaugumu (tikai vīriešu kārtas žurkām) salīdzinājumā ar viena paša darunavīra terapiju. Suņiem būtiskas toksicitātes pazīmes vai mērķa orgānu bojājumus nekonstatēja, lietojot devas, kas atbilst ieteicamajām klīniskajām devām.

Pētījumā ar žurkām *corpora lutea* skaits un implantācija bija samazināta, ja pastāvēja toksicitāte mātiņai. Citādāk, lietojot darunavīra devas līdz 1000 mg/kg/dienā un ar iedarbības līmeņiem, kas ir zemāki (AUC – 0,5 reizes) nekā cilvēkam ieteicamajā klīniskajā devā, pētījumā ar žurkām nekonstatēja ietekmi uz pārošanos vai fertilitāti. Lietojot darunavīru vienu pašu žurkām un trušiem un kopā ar ritonavīru pelēm, šajā devu līmeņi teratogēniska iedarbība netika konstatēta. Iedarbība bija mazāka, nekā lietojot ieteicamo klīnisko devu cilvēkam. Vērtējot prenatalo un postnatālo attīstību žurkām, darunavīrs viens pats un kombinācijā ar ritonavīru jaundzimušajiem izraisīja pārejošas ķermeņa masas samazināšanās pazīmes un nedaudz aizkavējās acu un ausu atvēršanās. Darunavīrs kombinācijā ar ritonavīru izraisīja mazuļu skaita samazināšanos, uzrādot nobīšanās reakciju laktācijas 15. dienā un samazinātu mazuļu dzīvildzi laktācijas laikā. Šie efekti var būt sekundāri aktīvās vielas iedarbībai uz mazuļiem caur pienu un/vai toksisku ietekmi uz māti. Darunavīrs viens pats vai kombinācijā ar ritonavīru neizraisīja funkciju traucējumus pēc mazuļu atšķiršanas no krūts. Jaunajām žurkām, kuras līdz 23.–26. dzīves dienai saņēma darunavīru, novēroja palielinātu mirstību ar krampjiem dažiem dzīvniekiem. Ekspozīcija plazmā, aknās un galvas smadzenēs bija nozīmīgi lielāka nekā pieaugušām žurkām pēc salīdzināmu (mg/kg) devu ievadīšanas starp 5. un 11. dzīves dienu. Pēc 23. dzīves dienas ekspozīcija bija līdzīga kā pieaugušām žurkām. Palielināto ekspozīciju, domājams, vismaz daļēji izraisīja nenobriedušie zāļu metabolisma enzīmi jaunajiem dzīvniekiem. Jaunajām žurkām, kurām ievadīja 1000 mg/kg darunavīra (vienu devu) 26. dzīves dienā vai 500 mg/kg (atkārtotas devas) no 23. līdz 50. dzīves dienai, nekonstatēja nekādu ar ārstēšanu saistītu mirstību, un ekspozīcijas un toksicitātes raksturojums bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušām žurkām.

Tā kā ir neskaidrība par cilvēka hematoencefāliskās barjeras un aknu enzīmu attīstības ātrumu, REZOLSTA kombinācijā ar ritonavīru mazā devā nedrīkst lietot pediatriem pacientiem līdz trīs gadu vecumam.

Darunavīra kancerogēno potenciālu vērtēja, iekšķīgi lietojot to līdz pat 104 nedēļām pelēm un žurkām. Pelēm lietoja 150, 450 un 1000 mg/kg dienas devas un žurkām - 50, 150 un 500 mg/kg dienas devas. Abu sugu tēviņiem un mātiņām novēroja no devas atkarīgu hepatocelulāras adenomas un karcinomas sastopamības palielināšanos. Žurku tēviņiem novēroja vairogdziedzera folikulāro šūnu adenomas. Darunavīra lietošana neizraisīja statistiski nozīmīgu jebkuru citu labdabīgu vai ļaundabīgu audzēju biežuma pieaugumu pelēm un žurkām. Informācijai par novērotajiem hepatocelulāriem un vairogdziedzera audzējiem grauzēju vidū ir tikai ierobežota nozīme attiecībā uz cilvēkiem. Atkārtota darunavīra lietošana žurkām izraisīja aknu mikrosomālā enzīma indukciju un pastiprināja vairogdziedzera hormona elimināciju, kas žurkām rada noslieci uz vairogdziedzera audzējiem, bet cilvēkiem savukārt nē. Pie vislielākajām pārbaudītajām devām pelēm bija no 0,4 līdz 0,7 reizes lielāka un žurkām no 0,7 līdz 1,0 reizes lielāka darunavīra, kas tika lietots kopā ar ritonavīru, sistēmiskā ekspozīcija (balstīta uz AUC), salīdzinot ar ekspozīciju cilvēkiem, kuri lieto ieteicamās terapeitiskās devas.

Pēc darunavīra divu gadu lietošanas ekspozīcijas devā vai devā, kas zemāka par cilvēka ekspozīciju, novēroja nieru izmaiņas pelēm (nefroze) un žurkām (hroniska progresējoša nefropātija).

Darunavīrs nebija mutagēns vai genotoksisks *in vitro* un *in vivo* pētījumos, ieskaitot baktēriju atgriezeniskās mutācijas (Eimsa), hromosomu aberācijas cilvēka limfocītos un mikrokodolu testos *in vivo* pelēm.

### Kobicistats

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Žurkām un trušiem

attīstības toksicitātes pētījumos nekonstatēja teratogēnu ietekmi. Žurkām augļu mugurkaula un ribāja pārkaulošanās izmaiņas radās, lietojot devu, kas radīja nozīmīgu toksicitāti māītei.

*Ex vivo* pētījumi ar trušiem un *in vivo* pētījumi ar suņiem liecina, ka kobicistatam raksturīga neliela spēja izraisīt QT pagarināšanos un tas var nedaudz pagarināt PR intervālu un samazināt kreisā kambara darbību, ja vidējā koncentrācija ir vismaz 10 reizes augstāka nekā iedarbība cilvēkam, lietojot ieteicamo 150 mg dienas devu.

Ilgstošs kobicistata kancerogenitātes pētījums žurkām liecināja par tumorogēnu ietekmi, kas ir specifiska šai sugai un ko neuzskata par nozīmīgu cilvēkiem. Ilgstošs kancerogenitātes pētījums pelēm neliecināja par kancerogēnu ietekmi.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hipromeloze  
Koloidāls silīcija dioksīds  
Silīciju saturoša mikrokristāliskā celuloze  
Krospovidons  
Magnija stearāts

#### Tabletes apvalks

Polivinilspirts – daļēji hidrolizēts  
Makrogols 3350  
Titāna dioksīds  
Talks  
Sarkanais dzelzs oksīds  
Melnais dzelzs oksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi  
6 nedēļas pēc pudeles atvēršanas.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Balta, augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele, kurā ir 30 tabletes, polipropilēna (PP), bērniem neatverams vāciņš ar indukcijas aizdari.  
Iepakojuma lielums: viena pudele.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/967/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2014. gada 19. novembris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums:

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA****ĀRĒJĀ KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg apvalkotās tabletes  
darunavirum/cobicistatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā) un 150 mg kobicistata.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz  
Nelietot pēc tam, kad ir pagājušas 6 nedēļas kopš pudelītes pirmās atvēršanas.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/967/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

rezolsta

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**PUDELĪTES MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletes  
darunavirum/cobicistatam

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā) un 150 mg kobicistata.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/14/967/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### REZOLSTA 800 mg/150 mg apvalkotās tabletes *darunavirum/cobicistatum*

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir REZOLSTA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms REZOLSTA lietošanas
3. Kā lietot REZOLSTA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt REZOLSTA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir REZOLSTA un kādam nolūkam to lieto

##### Kas ir REZOLSTA?

REZOLSTA satur aktīvās vielas darunavīru un kobicistatu.

Darunavīrs pieder pie HIV infekcijas ārstēšanai paredzētu zāļu grupas, kas tiek saukta par “Proteāzes inhibitoriem” un kas HIV vīrusu skaitu Jūsu organismā samazina līdz niecīgam līmenim. Tas tiek lietots kopā ar kobicistatu, kas paaugstina darunavīra līmeni asinīs.

Ārstēšana ar REZOLSTA pastiprinās Jūsu imūnsistēmas (organisma dabiskās aizsargsistēmas) darbību un samazinās ar HIV infekciju saistīto slimību attīstības iespējamību, tomēr ar REZOLSTA palīdzību nav iespējams izārstēt HIV infekciju.

##### Kādam nolūkam to lieto?

REZOLSTA lieto, lai ārstētu 18 gadus vecus vai vecākus ar HIV inficētus pieaugušos (skatīt „Kā lietot REZOLSTA”).

REZOLSTA jālieto kombinācijā ar citām pret HIV vīrusiem zālēm. Jūsu ārsts apspriedīsies ar Jums, lai noteiktu Jums piemērotāko zāļu kombināciju.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms REZOLSTA lietošanas

##### Nelietojiet REZOLSTA šādos gadījumos

- Ja Jums ir **alerģija** pret darunavīru, kobicistatu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir **smagi aknu darbības traucējumi**. Pajautājiet ārstam, ja neesat pārliecināts par aknu slimības smagumu. Var būt nepieciešami daži papildu izmeklējumi.

##### REZOLSTA nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm

Ja lietojat kādas no šīm zālēm, vaicājiet ārstam, vai nav jāpāriet uz citām zālēm.

Zāles	Šo zāļu lietošanas mērķis
<i>Alfuzosīns</i>	palielinātas prostatas ārstēšanai
<i>Amiodarons, bepridils, dronedarons, ivabradīns, hinidīns, ranolazīns</i>	noteiktu sirdsdarbības traucējumu, piemēram, patoloģiskas sirdsdarbības, ārstēšanai
<i>Karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns</i>	krampju profilaksei

<i>Astemizols vai terfenadīns</i>	alerģijas simptomu ārstēšanai
<i>Kolhicīns (ja Jums ir nieru/aknu darbības traucējumi)</i>	podagras vai pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai
<i>Lopinavīra/ritonavīra kombinācija</i>	zāles pret HIV
<i>Rifampicīns</i>	dažu infekciju, piemēram, tuberkulozes ārstēšanai
<i>Lurazidons, pimoziāds, kvetiapīns vai sertindols</i>	psihisku traucējumu ārstēšanai
<i>Melnā rudzu grauda alkaloidi, piemēram, ergotamīns, dihidroergotamīns, ergometrīns un metilergonovīns</i>	migrēnas galvassāpju ārstēšanai
<i>Cisaprids</i>	dažu kuņģa darbības traucējumu ārstēšanai
<i>Divšķautņu asinszāle (Hypericum perforatum)</i>	ārstniecības augu līdzeklis depresijas ārstēšanai
<i>Elbasvīrs/grazoprevīrs</i>	C hepatīta infekcijas ārstēšanai
<i>Lovastatīns, simvastatīns vai lomitapīds</i>	holesterīna līmeņa pazemināšanai
<i>Triazolāms vai perorāli (iekšķīgi) lietots midazolāms</i>	lai atvieglotu iemigšanu un/vai mazinātu trauksmi
<i>Sildenafilīns</i>	lai ārstētu sirds un plaušu slimību, ko dēvē par pulmonālu arteriālu hipertensiju. Sildenafilam ir arī citas indikācijas. Lūdzu, skat. punktu "Citas zāles un REZOLSTA".
<i>Avanafilīns</i>	erektilās disfunkcijas ārstēšanai
<i>Dabigatrāns, tikagrelors</i>	lai palīdzētu apturēt trombocītu salīpšanu, ārstējot pacientus, kas pārcietuši sirdstrieku
<i>Naloksegols</i>	opioīdu izraisīta aizcietējuma ārstēšanai
<i>Dapoksetīns</i>	priekšlaicīgas ejakulācijas ārstēšanai
<i>Domperidons</i>	sliktas dūšas un vemšanas ārstēšanai

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms REZOLSTA lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Lietojot šīs zāles, Jūs aizvien varat nodot tālāk HIV, lai gan efektīva pretretrovīrusu terapija samazina risku. Apspriediet ar ārstu piesardzības pasākumus, kādi jāievēro, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Cilvēkiem, kuri lieto REZOLSTA, aizvien var attīstīties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības. Jums regulāri jāsažinās ar savu ārstu.

Cilvēkiem, kuri lieto REZOLSTA, vai rasties izsitumi uz ādas. Dažreiz izsitumi var būt smagā formā vai apdraudēt dzīvību. Lūdzu, sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas izsitumi.

Pacientiem, kuri lieto REZOLSTA un raltegravīru (pret HIV infekciju), izsitumi (parasti viegli vai mēreni izteikti) var rasties biežāk nekā pacientiem, kuri kādas no šīm zālēm lieto atsevišķi.

REZOLSTA lietota tikai nelielam skaitam par 65 gadiem vecāku pacientu. Ja Jūs esat šajā vecuma grupā, lūdzu, pārrunājiet ar ārstu, vai Jūs varat lietot REZOLSTA.

Pārbaudiet šos punktus un pastāstiet savam ārstam, ja kāds no tiem attiecas uz Jums.

- Pastāstiet ārstam, ja Jums iepriekš bijušas **aknu slimības**, ieskaitot B vai C hepatīta infekciju. Pirms pieņemt lēmumu, vai nozīmēt Jums REZOLSTA, Jūsu ārsts izvērtēs, cik smaga ir Jūsu aknu slimība.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir bijuši **nieru darbības traucējumi**. Ārsts rūpīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar REZOLSTA.
- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **cukura diabēts**. REZOLSTA var paaugstināt cukura līmeni asinīs.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no **infekcijas simptomiem** (piemēram, palielinātus limfmezglus un drudzi). Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV un imūnsistēmas novājinājuma izraisītām neparastām (oportunistiskām) infekcijām anamnēzē drīz pēc HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas slimības iekaisuma simptomi un

- pazīmes. Tiek uzskatīts, ka to izraisa organisma imūnās atbildes uzlabošanās, kas dod iespēju organismam cīnīties ar infekciju, kas līdz šim pastāvēja bez redzamiem simptomiem.
- Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas papildus oportūnistiskajām infekcijām var parādīties arī **autoimūni traucējumi** (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, nekavējoties informējiet savu ārstu lai saņemtu nepieciešamo ārstēšanu.
  - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **hemofilija**. REZOLSTA var paaugstināt asiņošanas risku.
  - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir **alerģija pret sulfonamīdiem** (lieto, piemēram, lai ārstētu noteiktas infekcijas).
  - Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādi **skeleta-muskuļu bojājumi**. Dažiem pacientiem, lietojot kombinētu pretretrovīrusu terapiju, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par kaulu nekrozi (kaulaudu atmiršana, ko rada asinsplūsmas samazināšanās kaulā). Tās iespējamība var būt lielāka pēc ilgstošas HIV ārstēšanas, izteiktākiem imūnsistēmas darbības traucējumiem, pacientiem ar palielinātu ķermeņa masu, alkoholiķiem vai tā saucamo kortikosteroīdu lietotājiem. Kaulu nekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, sāpes (īpaši gūžā, ceļi un plecā) un apgrūtinātas kustības. Ja pamanāt kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

REZOLSTA nav paredzēts lietot bērniem un pusaudžiem, jo šīs zāles nav pētītas pacientiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Citas zāles un REZOLSTA**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Ir dažas zāles, kuras **Jūs nedrīkst lietot kopā** ar REZOLSTA. Tās uzskaitītas iepriekš punktā "REZOLSTA nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm".

REZOLSTA nedrīkst lietot kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur papildu līdzekli, vai ar citām pretvīrusu zālēm, kas jālieto ar papildu līdzekli. Dažos gadījumos var būt jāmaina citu zāļu devas. Tādēļ vienmēr pastāstiet savam ārstam, ja Jūs lietojat citas anti-HIV zāles, un rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem par zāļu kombinācijām.

REZOLSTA ietekme var mazināties, ja Jūs lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm. Pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- *bosentānu* (sirds slimības ārstēšanai);
- *deksametazonu* (kortikosteroīdu) *injekciju veidā*;
- *efavirenzu*, *etravirīnu*, *nevirapīnu* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *rifapentīnu*, *rifabutīnu* (bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Lietojot REZOLSTA, iespējama ietekme uz citu zāļu iedarbību. Pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- *amlodipīnu*, *karvedilolu*, *diltiazemu*, *dizopiramīdu*, *felodipīnu*, *flekainīdu*, *lidokaīnu*, *metoprololu*, *meksiletīnu*, *nikardipīnu*, *nifedipīnu*, *propafenonu*, *timololu*, *verapamilu* (sirds slimības ārstēšanai), jo var pastiprināties šo zāļu terapeitiskā ietekme vai blakusparādības;
- *apiksabānu*, *edoksabānu*, *rivaroksabānu*, *varfarīnu* (lai mazinātu asinsreci), jo var mainīties to terapeitiskā ietekme vai blakusparādības; Jūsu ārstam var būt jāpārbauda Jūsu asinis;
- *klonazepāmu* (krampju lēkmju novēršanai);
- estrogēnu saturošus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un hormonu aizstājterapiju. REZOLSTA var samazināt to efektivitāti. Pretapaugļošanās nolūkā ieteicams izmantot citas nehormonālas kontracepcijas metodes;
- *etinilestradiolu/drospirenonu*. REZOLSTA var palielināt drospirenona izraisīta paaugstināta kālija līmeņa risku.
- *atorvastatīnu*, *fluvastatīnu*, *pitavastīnu*, *pravastatīnu*, *rosuvastatīnu* (holesterīna līmeņa pazemināšanai). Var būt paaugstināts muskuļu bojājumu risks. Ārsts novērtēs, kura holesterīna līmeņa pazemināšanas shēma ir vispiemērotākā tieši Jūsu situācijā;

- *ciklosporīnu, everolīmu, takrolīmu, sirolīmu* (imūnās sistēmas aktivitātes mazināšanai), jo var pastiprināties šo zāļu terapeitiskā ietekme vai blakusparādības. Ārsts var vēlēties veikt dažas papildu pārbaudes;
- *kortikosteroīdus, tai skaitā betametazonu, budezonīdu, flutikazonu, mometazonu, prednizonu, triamcinolonu*. Šīs zāles lieto alerģiju, astmas, iekaisīgu zarnu slimību, acu iekaisuma, locītavu un muskuļu un citu iekaisīgu slimību ārstēšanai. Ja nav iespējams lietot alternatīvas zāles, šīs zāles drīkst lietot tikai tad, ja ir veikts medicīniskais izvērtējums un Jūsu ārsts rūpīgi uzrauga kortikosteroīdu izraisītās blakusparādības;
- *buprenorfinu/naloksonu, metadonu* (zāles opioīdu atkarības ārstēšanai);
- *salmeterolu* (zāles astmas ārstēšanai);
- *artemeteru/lumefantrīnu* (kombinētu līdzekli malārijas ārstēšanai);
- *dasatinību, irinotekānu, nilotinību, vinblastīnu, vinkristīnu* (zāles vēža ārstēšanai);
- *perfenazīnu, risperidonu, tiordazīnu* (zāles psihisku traucējumu ārstēšanai);
- *klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu* (zāles miega traucējumu vai trauksmes ārstēšanai);
- *sildenafilu, tadalafīlu, vardenafīlu* (erektīlās disfunkcijas ārstēšanai vai sirds un plaušu slimības, ko dēvē par pulmonālu arteriālu hipertensiju, ārstēšanai);
- *glekaprevīru/pibrentasvīru, simeprevīru* (C hepatīta infekcijas ārstēšanai);
- *fezoterodīnu, solifenacīnu* (uroloģisku traucējumu ārstēšanai).

Var rasties nepieciešamība mainīt citu zāļu devu, jo kombinējot var mainīties to vai REZOLSTA terapeitiskā iedarbība vai blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat:

- *alfentanilu* (spēcīgas un īslaicīgas darbības injicējamas pretsāpju zāles, kuras izmanto ķirurģiskās procedūrās);
- *digoksīnu* (noteiktu sirds slimību ārstēšanai);
- *klaritromicīnu* (antibiotiku);
- *klotrimazolu, flukonazolu, itrakonazolu, izavukonazolu, posakonazolu* (pret sēnīšu infekcijām). *Vorikonazolu* drīkst lietot tikai pēc medicīniskas novērtēšanas;
- *rifabutīnu* (pret bakteriālām infekcijām);
- *tadalafīlu, sildenafilu, vardenafīlu* (lai ārstētu erektilo disfunkciju vai paaugstinātu asinsspiedienu pulmonālā asinsrites lokā);
- *amitriptilīnu, dezipramīnu, imipramīnu, nortriptilīnu, paroksetīnu, sertralīnu, trazodonu* (depresijas un trauksmes ārstēšanai);
- *maraviroku* (HIV infekcijas ārstēšanai);
- *kolhicīnu* (podagras un pārmantota Vidusjūras drudža ārstēšanai), Ja Jums ir nieru un/vai aknu darbības traucējumi, skatīt punktu "REZOLSTA nedrīkst kombinēt ar šādām zālēm";
- *bosentānu* (lai ārstētu paaugstinātu asinsspiedienu pulmonālā asinsrites lokā);
- *buspironu, klorazepātu, diazepāmu, estazolāmu, flurazepāmu, zolpidēmu, midazolāmu injekciju veidā* (zāles miega traucējumu un/vai trauksmes ārstēšanai);
- *metformīnu* (2. tipa cukura diabēta ārstēšanai);
- *fentanilu, oksikodonu, tramadolu* (sāpju ārstēšanai).

Šis zāļu saraksts **nav** pilnīgs. Pastāstiet veselības aprūpes sniedzējam par **visām** zālēm, kuras Jūs lietojat.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat grūtniece, plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Grūtniecības un bērna barošanas ar krūti laikā nedrīkst lietot REZOLSTA. Ar HIV inficētās sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo pastāv gan iespēja, ka zīdāinis var tikt HIV inficēts ar krūts pienu, gan viņam var izpausties vēl nezināma zāļu iedarbība.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus, ja pēc REZOLSTA lietošanas Jums ir reibonis.

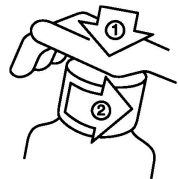
### 3. Kā lietot REZOLSTA

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teicis (-kusi). Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam, farmaceitam vai medmātai.

REZOLSTA Jums jālieto katru dienu un vienmēr kopā ar uzturu. Bez uztura REZOLSTA nespēj pilnvērtīgi darboties. Jums jāietur maltīte vai jāapēd uzskoda 30 minūšu laikā pirms REZOLSTA lietošanas. Uztura veids nav svarīgs.

- Norijiet veselu tableti, uzdzerot ūdeni vai pienu. Ja Jums ir grūti norīt REZOLSTA, pastāstiet par to ārstam.
- Citus HIV infekcijas ārstēšanas līdzekļus kombinācijā ar REZOLSTA lietojiet saskaņā ar ārsta ieteikumiem.

#### Bērniem neatveramā vāciņa noņemšana



Plastmasas pudelei ir vāciņš, kas bērniem nav atverams. Tas jāatver šādi:

- Uzspiediet uz skrūvējamā plastmasas vāciņa, vienlaicīgi griežot to pretēji pulksteņrādītāja virzienam.
- Noņemiet atskrūvēto vāciņu.

#### Ja esat lietojis REZOLSTA vairāk nekā noteikts

Nekavējoties vērsieties pie sava ārsta, farmaceita vai medmātas.

#### Ja esat aizmirsis lietot REZOLSTA

Ja to pamanāt **12 stundu laikā**, lietojiet tabletes nekavējoties. Vienmēr lietojiet šīs zāles kopā ar uzturu. Ja to pamanāt **pēc 12 stundām**, izlaidiet devu un nākamo devu lietojiet kā parasti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### Nepārtrauciet REZOLSTA lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu.

Kad terapija ir uzsākta, to nedrīkst pārtraukt bez ārsta norādījuma.

Pret HIV vērsts zāles var uzlabot Jūsu pašsajūtu. Pat tad, ja Jūs jūtaties labāk, nepārtrauciet lietot REZOLSTA. Vispirms konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmātai.

### 4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām.

Ir aprakstīti aknu darbības traucējumi, kas reizēm var būt smagi. Pirms sākat lietot REZOLSTA, ārstam jāveic asins analīzes. Ja Jums ir hroniska B vai C hepatīta infekcija, ārstam asins analīzes jāveic biežāk, jo Jums ir lielāka aknu darbības traucējumu attīstības iespējamība. Konsultējieties ar ārstu par aknu darbības traucējumu pazīmēm un simptomiem. Tie var izpausties kā ādas vai acu baltumu dzelte, tumšs (tējas krāsas) urīns, bālgani izkārnījumi, slikta dūša, vemšana, ēstgribas zudums, sāpīgums, sāpes vai nepatīkamas sajūtas labajā parībā.

REZOLSTA bieži izraisīta blakusparādība ir ādas izsitumi (biežāk, ja zāles lieto kombinācijā ar raltegravīru), nieze. Izsitumi parasti ir viegli vai mēreni izteikti. Ādas izsitumi var būt arī reta un

smaga stāvokļa simptoms. Tādēļ tad, ja Jums rodas izsitumi, ir svarīgi aprunāties ar ārstu. Jūsu ārsts ieteiks, kā jāārstē simptomi un vai ir jāpārtrauc lietot REZOLSTA.

Citas smagas blakusparādības (novērotas ne vairāk kā 1 no katriem 10 pacientiem) ir cukura diabēts. Ne vairāk kā 1 no katriem 100 pacientiem ir aprakstīts aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- galvassāpes;
- caureja, slikta dūša.

Biežas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 pacientiem):

- alerģiskas reakcijas, piemēram, nātrene, smaga ādas un citu audu tūska (bieži lūpu vai acu rajonā);
- samazināta ēstgriba;
- patoloģiski sapņi;
- vemšana, sāpes vēderā vai vēdera tūska un meteorisms;
- sāpes muskuļos;
- nogurums;
- normai neatbilstoši asins analīžu rezultāti, tai skaitā aknu, aizkuņģa dziedzera vai nieru dažu testu rezultāti. Jūsu ārsts Jums to izskaidros.

Retākas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 pacientiem):

- infekcijas vai autoimūnu traucējumu (imūnsistēmas reaktivācijas iekaisuma sindroms) simptomi;
- osteonekroze (kaulaudu atmiršana, ko izraisa nepietiekama kaula apasiņošana);
- krūšu palielināšanās;
- vājums.

Retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 1000 pacientiem):

- reakcija, ko dēvē par DRESS [stipri izteikti izsitumi, kas var būt vienlaicīgi ar drudzi, nespēku, sejas vai limfmezglu pietūkumu, palielinātu eozinofīlo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaitu, ietekmi uz aknām, nierēm vai plaušām].

Blakusparādības, kuru sastopamības biežums nav zināms: izsitumi var kļūt nopietni vai potenciāli dzīvību apdraudoši:

- izsitumi ar pūšļiem un ādas lobīšanos uz plašas ķermeņa virsmas;
- sarkani izsitumi ar nelieliem strutām pildītiem izciļņiem, kas var pārklāt visu ķermeni, dažreiz ar drudzi.

Dažas blakusparādības ir raksturīgas tās grupas, pie kuras pieder REZOLSTA, pret-HIV līdzekļiem. Tās ir šādas:

- muskuļu sāpes, jutīgums vai vājums. Retos gadījumos šie muskuļu bojājumi ir bijuši nopietni;

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, **izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt REZOLSTA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "Derīgs līdz" vai „EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

REZOLSTA nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, kad ir pagājušas 6 nedēļas kopš pudelītes pirmās atvēršanas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko REZOLSTA satur

- Aktīvās vielas ir darunavīrs un kobicistats. Katra tablete satur 800 mg darunavīra (etanolāta veidā) un 150 mg kobicistata.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze, silīciju saturoša mikrokristāliskā celuloze, koloidāls silīcija dioksīds, kros повідons un magnija stearāts. Apvalks satur polivinilspirtu – daļēji hidrolizētu, titāna dioksīdu, polietilēnglikolu (makrogolu), talku, sarkano dzelzs oksīdu un melno dzelzs oksīdu.
- Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devas vienībā, - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

### REZOLSTA ārējais izskats un iepakojums

Apvalkota, rozā, ovālas formas tablete ar iespaidumu TG vienā pusē un 800 otrā pusē. 30 tabletes plastmasas pudelē.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Beļģija

### Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000



**Deutschland**

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

**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)

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.