

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat) și cobicistat 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat cu formă ovală, de culoare roz, 23 mm x 11,5 mm, marcat cu "800" pe una dintre fețe și "TG" pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

REZOLSTA este indicat în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV-1) la adulți și adolescenți (începând cu vârsta de 12 ani, cu o greutate de cel puțin 40 de kg).

Utilizarea REZOLSTA trebuie să fie ghidată de testarea genotipului (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

#### Doze

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu o greutate de cel puțin 40 kg., este de un comprimat pe zi administrată cu alimente.

#### *Pacienții netratați anterior cu TAR*

Doza recomandată este de un comprimat filmat de REZOLSTA administrat o dată pe zi cu alimente.

#### *Pacienți tratați anterior cu TAR*

Un comprimat filmat de REZOLSTA administrat o dată pe zi cu alimente poate fi utilizat la pacienții tratați anterior cu medicamente antiretrovirale, însă fără mutații asociate rezistente la darunavir \*MAR-DRV și care au niveluri plasmatice ale ARN HIV-1 < 100000 copii/ml și numărul de celule CD4 +  $\geq$  100 celule x 10<sup>6</sup>/l (vezi pct. 4.1).

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

În toate celelalte cazuri de pacienți tratați anterior cu TAR sau în cazul în care nu este disponibilă testarea genotipului HIV-1, nu este recomandată utilizarea REZOLSTA și trebuie utilizată o altă schemă terapeutică antiretrovirală. Vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru alte medicamente antiretrovirale referitor la informații privind dozarea.

#### *Recomandări referitoare la dozele omise*

Dacă REZOLSTA nu se administrează în interval de 12 de ore de la momentul în care este administrat de obicei, pacienții trebuie instruiți să ia doza de REZOLSTA recomandată cât mai curând posibil, cu alimente. În cazul în care acest lucru este observat mai târziu de 12 de ore de la momentul în care este

administrat de obicei, doza omisă nu trebuie luată, iar pacientul trebuie să continue schema de administrare obișnuită.

Dacă un pacient prezintă vărsături în decurs de 4 ore de la administrarea medicamentului, trebuie administrată o altă doză de REZOLSTA, cu alimente, cât mai curând posibil. Dacă un pacient prezintă vărsături la peste 4 ore de la administrarea medicamentului, acesta nu trebuie să-și administreze o altă doză de REZOLSTA până la următoarea oră prevăzută.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Informațiile privind utilizarea la pacienții vârstnici sunt limitate și, prin urmare, REZOLSTA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu există date farmacocinetice privind utilizarea REZOLSTA la pacienții cu insuficiență hepatică.

Darunavir și cobicistat sunt metabolizate de sistemul hepatic. Studii separate cu darunavir/ritonavir și cobicistat sugerează că nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (Clasa B conform clasificării Child-Pugh), cu toate acestea, REZOLSTA trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Nu există date cu privire la utilizarea darunavir sau cobicistat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Insuficiența hepatică severă ar putea duce la o creștere a expunerii la darunavir și/sau cobicistat și o alterare a profilului de siguranță. Prin urmare, REZOLSTA nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

S-a demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. REZOLSTA nu trebuie inițiat la pacienții cu clearance al creatininei mai mic de 70 ml/min în cazul în care pentru orice medicament administrat concomitent (de exemplu, emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat, fosfat sau succinat) sau adefovir dipivoxil) este necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Pe baza eliminării renale foarte limitate a cobicistat și darunavir, nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozei de REZOLSTA pentru pacienții cu insuficiență renală. Darunavir, cobicistat sau o combinație a celor două nu au fost studiate la pacienții tratați prin dializă, și, prin urmare, nu pot fi făcute recomandări pentru acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Pentru mai multe informații consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

#### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea REZOLSTA la copii și adolescenți cu vârsta între 3 și 11 ani sau cu o greutate < 40 kg (vezi pct. 4.4 și 5.3). Nu există date disponibile. REZOLSTA nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 ani din cauza preocupărilor legate de siguranță (vezi pct. 4.4 și 5.3).

#### *Sarcină și postpartum*

Tratamentul cu REZOLSTA în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 4.4 și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu REZOLSTA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu REZOLSTA, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.4 și 4.6). Darunavir/ritonavir poate fi luat în considerare ca o alternativă.

## Mod de administrare

### Administrare orală

Pentru a fi asigurată administrarea întregii doze de darunavir și cobicistat, comprimatul trebuie înghițit întreg. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimatul întreg, REZOLSTA poate fi împărțită în două părți cu ajutorul unui dispozitiv pentru a tăia comprimatele și întreaga doză trebuie administrată imediat după tăiere.

Pacienții trebuie instruiți să își administreze REZOLSTA în interval de 30 de minute după masă (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării ChildPugh).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A, cum sunt medicamentele menționate mai jos, din cauza riscului de pierdere a efectului terapeutic (vezi pct. 4.5):

- carbamazepină, fenobarbital, fenitoină
- rifampicină
- lopinavir/ritonavir
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Administrarea concomitentă cu următoarele medicamente precum cele menționate mai jos, din cauza riscului de reacții adverse grave și/sau care pun viața în pericol (vezi pct. 4.5):

- alfuzosin
- amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină
- astemizol, terfenadină
- colchicina, atunci când este utilizată la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.5)
- rifampicină
- derivați de ergot (de exemplu dihidroergotamină, ergometrină, ergotamină, metilergonovină)
- cisapridă
- dapoxetină
- domperidonă
- naloxegol
- lurasidonă, pimozidă, quetiapină, sertindol (vezi pct. 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam administrat oral (pentru precauții privind administrarea parenterală a midazolam vezi pct. 4.5)
- sildenafil - în cazul în care este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, avanafil
- simvastatină, lovastatină și lomitapidă (vezi pct. 4.5)
- ticagrelor.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă evaluarea periodică a răspunsului virusologic. În caz de lipsă sau pierdere a răspunsului virusologic, trebuie efectuate teste de rezistență.

Darunavir se leagă predominant de  $\alpha_1$ -acid glicoproteina. Această legare de proteine este un indicator dependent de concentrație pentru saturarea legăturii. Prin urmare, nu poate fi exclusă înlocuirea proteinei prin medicamente cu legare înaltă de  $\alpha_1$ -acid glicoproteina (vezi pct. 4.5).

### Pacienții tratați anterior cu TAR

REZOLSTA nu trebuie utilizat la pacienții tratați anterior, având una sau mai multe mutații asociate cu rezistența la darunavir (MAR-DRV) sau cu niveluri ale ARN HIV-1  $\geq 100000$  copii/ml sau număr de celule CD4+  $< 100$  celule  $\times 10^6/L$  (vezi pct. 4.2).

Nu au fost studiate în această populație combinații cu regimuri de bază optimizate (OBR), altele decât  $\geq 2$  INRT. Date limitate sunt disponibile la pacienții cu alte clade de HIV-1 în afară de B (vezi pct. 5.1).

### Sarcină

S-a demonstrat că tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, duce la expunere redusă la darunavir, cu o scădere de aproximativ 90% a valorilor  $C_{min}$  (vezi pct. 5.2). Valorile de cobicistat scad și este posibil să nu ofere o potențare suficientă. Reducerea substanțială a expunerii la darunavir poate duce la eșec virusologic și la un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV de la mamă la copil. Prin urmare, tratamentul cu REZOLSTA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu REZOLSTA, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.6). Ca alternativă, se poate lua în considerare darunavir administrat împreună cu ritonavir în doză mică.

### Vârstnici

Deoarece sunt disponibile informații limitate cu privire la utilizarea REZOLSTA la pacienți cu vârsta de 65 ani și peste, se recomandă precauție din cauza frecvenței mai mari a reducerii funcției hepatice și a bolilor concomitente sau a unui alt tratament (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Reacții cutanate severe

Pe parcursul programului de dezvoltare clinică al darunavir/ritonavir (N = 3063), au fost raportate reacții cutanate severe, care pot fi însoțite de febră și/sau creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, la 0,4% dintre pacienți. DRESS (erupție cutanată indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice) și sindrom Stevens-Johnson au fost raportate rar ( $< 0,1\%$ ), iar după punerea pe piață au fost raportate necroliză epidermică toxică și pustuloză exantematoasă generalizată acută. Tratamentul cu REZOLSTA trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome de reacții cutanate severe. Acestea pot include, dar nu sunt limitate la, erupție cutanată severă sau erupție cutanată însoțită de febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, vezicule, leziuni bucale, conjunctivită, hepatită și/sau eozinofilie.

Erupțiile cutanate au apărut mai frecvent la pacienții tratați anterior cu un regim ce conține darunavir/ritonavir + raltegravir, comparativ cu pacienții care au primit darunavir/ritonavir fără raltegravir sau raltegravir fără darunavir/ritonavir (vezi pct. 4.8).

### Alergie la sulfonamidă

Darunavir conține o grupare sulfonamică. REZOLSTA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu alergie cunoscută la sulfonamidă.

### Hepatotoxicitate

În urma tratamentului cu darunavir/ritonavir s-a raportat hepatită indusă de medicamente (de exemplu hepatită acută, hepatită citolitică). Pe parcursul programului de dezvoltare clinică (N = 3063), hepatita a fost raportată la 0,5% dintre pacienții care au primit tratament antiretroviral combinat cu darunavir/ritonavir. Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită B sau C cronică activă, au un risc crescut de anomalii ale funcției hepatice, inclusiv reacții adverse hepatice grave și potențial letale. În cazul tratamentului antiviral concomitent pentru hepatită B sau C, vă rugăm să consultați informațiile despre medicament pentru aceste medicamente.

Înainte de începerea tratamentului cu REZOLSTA trebuie efectuate teste de laborator corespunzătoare, iar pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului. Trebuie luată în considerare monitorizarea valorilor crescute ale AST/ALT la pacienții cu hepatită cronică subiacentă, ciroză, sau la pacienții care prezintă creșteri ale transaminazelor înainte de tratament, în special în timpul primelor luni de tratament cu REZOLSTA.

În cazul în care există dovezi de disfuncție hepatică nou apărută sau agravată (inclusiv o creștere semnificativă clinic a enzimelor hepatice și/sau simptome precum oboseală, anorexie, greață, icter, urină închisă la culoare, sensibilitate hepatică, hepatomegalie) la pacienții care utilizează REZOLSTA, tratamentul trebuie întrerupt temporar sau definitiv.

### Pacienți cu comorbidități

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea REZOLSTA, darunavir sau cobicistat la pacienții cu afecțiuni hepatice subiacente severe. Prin urmare, REZOLSTA este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Din cauza creșterii concentrațiilor plasmatice de darunavir liber, REZOLSTA trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

S-a demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei ca urmare a inhibării secreției tubulare a creatininei. Acest efect asupra creatininei serice, care duce la o scădere a clearance-ului estimat al creatininei, trebuie luat în considerare atunci când REZOLSTA este administrat la pacienții la care clearance-ul estimat al creatininei este utilizat pentru a ghida managementul lor clinic, inclusiv ajustarea dozelor de medicamente administrate concomitent. Pentru mai multe informații consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

Tratamentul cu REZOLSTA nu trebuie inițiat la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 70 ml/min în cazul în care pentru unul sau mai multe dintre medicamentele administrate concomitent este necesară ajustarea dozei în funcție de clearance-ul creatininei (de exemplu emtricitabină, lamivudină, tenofovir disoproxil (sub formă de fumarat, fosfat sau succinat) sau adefovir dipivoxil) (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Nu sunt necesare precauții speciale sau ajustări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece darunavir și cobicistat se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice, este puțin probabil să fie eliminate în mod semnificativ prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În prezent, nu există date suficiente pentru a stabili dacă administrarea concomitentă de tenofovir disoproxil și cobicistat se asociază cu un risc mai mare de reacții adverse renale, comparativ cu regimuri de tratament care includ tenofovir disoproxil fără cobicistat.

#### *Pacienții cu hemofilie*

A fost raportată creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroză la pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu IP anti HIV. La unii pacienți a fost administrat suplimentar factor VIII. În mai mult de jumătate dintre cazurile raportate, tratamentul cu IP anti HIV a fost continuat sau a fost reluat, dacă acesta fusese întrerupt. A fost sugerată o relație de cauzalitate, cu toate că mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Prin urmare pacienții cu hemofilie trebuie să fie informați cu privire la posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

### Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor lipidelor, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui anumit tratament. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

### Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală cauzată de HIV în stadiu avansat și/sau expunere îndelungată la terapie antiretrovirală combinată (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralгии, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

### Sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS)

La pacienții infectați cu HIV, cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecții asimptomatice sau reziduale cu germeni oportuniști, determinând stări clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod obișnuit, astfel de reacții s-au observat în decursul primelor săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinită cauzată de citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau localizate și pneumonie cauzată de *Pneumocystis jirovecii* (cunoscut anterior ca *Pneumocystis carinii*). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și instituit tratament când este necesar. În plus, a fost observată reactivarea herpes simplex și herpes zoster în studiile clinice cu darunavir administrat concomitent cu ritonavir în doză mică.

Au fost raportate, de asemenea, boli autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) declanșate în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat pentru debut este variabil, iar aceste evenimente pot apărea după mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.8).

### Interacțiuni cu alte medicamente

Au fost raportate interacțiuni medicamentoase letale sau care pun viața în pericol la pacienții tratați cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A și glicoproteina P (vezi pct. 4.5).

REZOLSTA nu trebuie utilizat în combinație cu alt medicament antiretroviral care necesită potențare, deoarece nu au fost stabilite recomandări cu privire la doză pentru o astfel de combinație. REZOLSTA nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente care conțin ritonavir sau regimuri de tratament care conțin ritonavir sau cobicistat.

Spre deosebire de ritonavir, cobicistat nu este un inductor al CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau UGT1A1. În cazul schimbării ritonavir ca potențator cu cobicistat, este necesară precauție în primele două săptămâni de tratament cu REZOLSTA, în special în cazul în care dozele oricăror medicamente administrate concomitent au fost titrate sau ajustate în timpul utilizării ritonavir ca potențator.

### Copii și adolescenți

REZOLSTA nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți (copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și 11 ani). REZOLSTA nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 3 ani (vezi pct. 4.2 și 5.3).

REZOLSTA conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece REZOLSTA conține darunavir și cobicistat, interacțiunile identificate cu darunavir (în combinație cu cobicistat sau cu ritonavir în doză mică) sau cu cobicistat determină interacțiunile care pot să apară cu REZOLSTA. Studiile de interacțiune cu darunavir/cobicistat, darunavir/ritonavir și cu cobicistat au fost efectuate numai la adulți.

### Medicamente care pot fi influențate de darunavir/cobicistat

Darunavir este un inhibitor al CYP3A, un inhibitor slab al CYP2D6 și un inhibitor al P-gp. Cobicistat este un inhibitor al CYP3A bazat pe mecanism și un inhibitor slab al CYP2D6. Cobicistat inhibă transportorii glicoproteina-p (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3. Nu este de așteptat ca cobicistat să inhibe CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 sau CYP2C19. Nu este de așteptat ca cobicistat să inducă CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 sau P-gp (MDR1).

Administrarea concomitentă de darunavir/cobicistat cu medicamente metabolizate în principal de CYP3A sau transportate de P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 și OATP1B3 poate determina creșterea expunerii sistemice la astfel de medicamente, ceea ce poate crește sau prelungi efectul lor terapeutic și incidența reacțiilor adverse (vezi pct. 4.3 sau tabelul de mai jos).

REZOLSTA nu trebuie administrat concomitent cu medicamente al căror clearance depinde în mare măsură de CYP3A pentru clearance și pentru care expunerea sistemică crescută este asociată cu evenimente grave și/sau care pun viața în pericol (indice terapeutic îngust).

Administrarea concomitentă a REZOLSTA cu medicamente care au metaboliți activi formați de CYP3A poate determina reducerea concentrațiilor plasmatice ale acestor metaboliți activi, ceea ce poate duce la pierderea efectului lor terapeutic. Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni de mai jos.

#### Medicamente care afectează expunerea la darunavir/cobicistat

Darunavir și cobicistat sunt metabolizate de CYP3A. Este de așteptat ca medicamentele care induc activitatea CYP3A să crească clearance-ul darunavir și cobicistat, având ca rezultat concentrații plasmatice mai mici de darunavir și cobicistat (de exemplu efavirenz, carbamazepină, fenitoină, fenobarbital, rifampicină, sunătoare) (vezi pct. 4.3 și interacțiunile prezentate în tabelul de mai jos).

Administrarea concomitentă de REZOLSTA cu alte medicamente care inhibă CYP3A poate reduce clearance-ul darunavir și cobicistat și poate avea ca rezultat concentrații plasmatice crescute de darunavir și cobicistat (de exemplu, antifungice din clasa azolilor cum este clotrimazol). Aceste interacțiuni sunt descrise în tabelul de interacțiuni de mai jos.

REZOLSTA nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente sau regimuri de tratament care conțin ritonavir sau cobicistat. REZOLSTA nu trebuie utilizat în combinație cu componentele individuale ale REZOLSTA (darunavir sau cobicistat). REZOLSTA nu trebuie utilizat în combinație cu un alt antiretroviral care necesită potențare, deoarece nu au fost stabilite recomandări privind dozarea pentru o astfel de combinație.

#### Tabelul de interacțiuni

În tabelul de mai jos sunt prezentate interacțiunile estimate între REZOLSTA și medicamente antiretrovirale și non-antiretrovirale, ce se bazează pe interacțiunile identificate cu darunavir/ritonavir, darunavir/cobicistat și cu cobicistat.

Profilul de interacțiune al darunavir este diferit, în funcție de medicamentul folosit ca potențator, și anume ritonavir sau cobicistat; prin urmare pot să existe recomandări diferite pentru utilizarea darunavir cu alte medicamente administrate concomitent. În tabelul de mai jos se specifică dacă recomandările pentru REZOLSTA diferă de cele pentru darunavir potențat cu ritonavir în doză mică. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru PREZISTA pentru mai multe informații.

Lista de mai jos a exemplelor de interacțiuni medicamentoase nu este exhaustivă și, prin urmare, trebuie citite informațiile fiecărui medicament administrat concomitent cu REZOLSTA, pentru detalii legate de calea de metabolizare, căile de interacțiune medicamentoasă, riscurile potențiale și acțiunile specifice care trebuie întreprinse din perspectiva administrării concomitente.

<b>INTERACȚIUNI ȘI DOZELE RECOMANDATE LA ADMINISTRAREA CU ALTE MEDICAMENTE</b>		
<b>Exemple de medicamente în funcție de aria terapeutică</b>	<b>Interacțiune</b>	<b>Recomandări privind administrarea concomitentă</b>
<b>ANTIRETROVIRALE HIV</b>		
<i>Inhibitori ai transferului catenar al integralei</i>		
Dolutegravir	Pe baza considerațiilor teoretice, nu este de așteptat ca dolutegravir să afecteze farmacocinetica REZOLSTA.	REZOLSTA și dolutegravir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.



Raltegravir	Unele studii clinice sugerează că raltegravir poate determina o scădere modestă a concentrațiilor plasmatice de darunavir.	În prezent, efectul raltegravir asupra concentrațiilor plasmatice de darunavir nu pare să fie relevant clinic. REZOLSTA și raltegravir pot fi utilizate fără ajustări ale dozei.
<b><i>Inhibitori nucleozidici/nucleotidici de revers transcriptază (INRT)</i></b>		
Didanozină 400 mg o dată pe zi	Pe baza considerațiilor teoretice nu sunt așteptate interacțiuni mecanice.	REZOLSTA și didanozina pot fi utilizate fără ajustări ale dozei. Când este administrat didanozină concomitent cu REZOLSTA, didanozina trebuie administrată pe stomacul gol cu 1 oră înainte sau la 2 ore după REZOLSTA (care este administrat împreună cu alimente).
Tenofovir disoproxil*  *studiul a fost efectuat cu tenofovir disoproxil sub formă de fumarat	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de tenofovir. (inhibarea glicoproteinei P)	REZOLSTA și tenofovir disoproxil pot fi utilizate fără ajustări ale dozei. Poate fi recomandată monitorizarea funcției renale la administrarea REZOLSTA în asociere cu tenofovir disoproxil, în special la pacienții cu afecțiuni subiacente sistemice sau renale sau la pacienți care utilizează medicamente nefrotoxice.
Emtricitabină/tenofovir alafenamidă	Tenofovir alafenamidă ↔ Tenofovir ↑	Doza recomandată de emtricitabină/tenofovir alafenamidă este 200/10 mg o dată pe zi atunci când este utilizată împreună cu REZOLSTA.
Abacavir Emtricitabină Lamivudină Stavudină Zidovudină	Ținând cont de diferitele căi de eliminare ale celorlalți INRT (de exemplu emtricitabină, lamivudină, stavudină și zidovudină), care sunt excretați în principal pe cale renală, și de faptul că în cazul abacavir metabolizarea nu este mediată de către CYP, nu sunt de așteptat interacțiuni între aceste medicamente și REZOLSTA.	REZOLSTA poate fi utilizată cu acești INRT fără ajustări ale dozei.
<b><i>Inhibitori non-nucleozidici de revers transcriptază (INNRT)</i></b>		
Efavirenz	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca efavirenz să scadă concentrația plasmatică a cobicistat și/sau darunavir (inducția CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REZOLSTA și efavirenz. Această recomandare este diferită de la ritonavir potentate de darunavir. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.

Etravirină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca etravirina să scadă concentrația plasmatică a cobicistat și/sau darunavir. (inducția CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REZOLSTA și etravirină.  Această recomandare este diferită de darunavir potențat cu ritonavir. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.
Nevirapină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca nevirapină să scadă concentrația plasmatică a cobicistat și/sau darunavir (Inducția CYP3A). Este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de nevirapină. (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REZOLSTA și nevirapină.  Această recomandare este diferită de darunavir potențat cu ritonavir. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.
Rilpivirină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de rilpivirină. (inhibarea CYP3A)	REZOLSTA și rilpivirina pot fi administrate concomitent fără ajustări ale dozei, deoarece creșterea preconizată a concentrațiilor de rilpivirină nu este considerată relevantă clinic.
<b>ANTAGONIȘTI CCR5</b>		
Maraviroc 150 mg de două ori pe zi	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de maraviroc. (inhibarea CYP3A)	Doza de maraviroc recomandată este de 150 mg de două ori pe zi, în cazul în care este administrat concomitent cu REZOLSTA. Pentru mai multe detalii, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru maraviroc.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR <math>\alpha_1</math> ADRENERGICI</b>		
Alfuzosină	Pe baza considerentelor teoretice, se așteaptă ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de alfuzosină. (inhibarea CYP3A)	Este contraindicată administrarea concomitentă de REZOLSTA și alfuzosină (vezi pct. 4.3).
<b>ANESTEZICE</b>		
Alfentanil	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de alfentanil.	Utilizarea concomitentă cu REZOLSTA poate necesita reducerea dozei de alfentanil și este necesară monitorizarea pentru riscurile de deprimare respiratorie prelungită sau întârziată.
<b>ANTIACIDE</b>		
Hidroxid de aluminiu/magneziu Carbonat de calciu	Pe baza considerațiilor teoretice nu sunt așteptate interacțiuni mecanice.	REZOLSTA poate fi utilizat concomitent cu antiacide, fără ajustarea dozei.

<b>ANTIANGINOASE/ANTIARITMICE</b>		
<p>Disopiramidă Flecainidă Lidocaină (administrată sistemic) Mexiletină Propafenonă</p> <p>Amiodaronă Bepiril Dronedaronă Ivabradină Chinidină Ranolazină</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor antiaritmice. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)</p>	<p>În cazul administrării concomitente a antiaritmicelelor cu REZOLSTA se recomandă precauție și monitorizarea concentrațiilor terapeutice, dacă este posibil.</p> <p>Este contraindicată administrarea concomitentă de amiodaronă, bepidil, dronedaronă, ivabradină, chinidină sau ranolazină și REZOLSTA (vezi pct. 4.3).</p>
<p>Digoxină</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale digoxinei. (inhibarea glicoproteinei P)</p>	<p>Se recomandă ca inițial să fie administrată cea mai mică doză posibilă de digoxină la pacienții care primesc REZOLSTA. Doza de digoxină trebuie titrată cu atenție pentru a obține efectul clinic dorit, evaluând în același timp starea clinică generală a pacientului.</p>
<b>ANTIBIOTICE</b>		
<p>Claritromicină</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca claritromicina să crească concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau cobicistat. (inhibarea CYP3A) Concentrațiile de claritromicină pot fi crescute după administrarea concomitentă cu REZOLSTA. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Se recomandă precauție la administrarea claritromicinei cu REZOLSTA.</p> <p>Pentru pacienții cu insuficiență renală trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru claritromicină referitor la doza recomandată.</p>
<b>ANTICOAGULANTE/ INHIBITORI AI AGREGĂRII PLACHETARE</b>		
<p>Apixaban Rivaroxaban</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice administrarea concomitentă a REZOLSTA cu aceste anticoagulante poate crește concentrațiile de anticoagulant. (inhibarea CYP3A și/sau glicoproteinei P)</p>	<p>Nu este recomandată administrarea concomitentă a REZOLSTA cu un anticoagulant oral direct (AOD) care este metabolizat de CYP3A4 și transportat de P-gp, deoarece aceasta poate duce la un risc crescut de sângerare.</p>

Dabigatran etexilat Edoxaban	dabigatran etexilat (150 mg): darunavir/cobicistat <u>800 mg/150 mg doză unică:</u> dabigatran ASC ↑ 164% dabigatran Cmax ↑ 164%  <u>darunavir/cobicistat</u> <u>800 mg/150 mg o dată pe zi:</u> dabigatran ASC ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%	Monitorizarea zilnică și reducerea dozei sunt necesare atunci când are loc administrarea concomitentă a unui AOD transportat de P-gp dar nu este metabolizat de CYP3A4, inclusiv administrarea concomitentă a REZOLSTA cu dabigatran etexilat și edoxaban.
Ticagrelor	Pe baza considerațiilor teoretice administrarea concomitentă a REZOLSTA cu ticagrelor poate crește concentrațiile plasmatice de ticagrelor. (inhibarea CYP3A și/sau glicoproteinei P)	Administrarea concomitentă a REZOLSTA cu ticagrelor este contraindicată (vezi pct. 4.3)
Clopidogrel	Pe baza considerațiilor teoretice administrarea concomitentă a REZOLSTA cu clopidogrel poate scădea concentrația plasmatică a metabolitului activ al clopidogrelului, care poate reduce activitatea antiplachetară a clopidogrelului.	Nu este recomandată administrarea concomitentă a REZOLSTA cu clopidogrel. Utilizarea de antitrombotice care nu sunt afectate de inhibarea sau inducția CYP (de exemplu prasugrel) este recomandată (vezi pct. 4.3).
Warfarină	Pe baza considerațiilor teoretice REZOLSTA poate modifica concentrațiile plasmatice de warfarină.	Se recomandă monitorizarea INR (international normalised ratio) atunci când warfarina se administrează concomitent cu REZOLSTA.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Carbamazepină Fenobarbital Fenitoină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca aceste anticonvulsivante să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat. (inducție CYP3A)	Administrarea concomitentă a REZOLSTA cu aceste anticonvulsivante este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Clonazepam	Pe baza considerațiilor teoretice, se așteaptă ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale clonazepam. (inhibarea CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică atunci când REZOLSTA este administrat concomitent cu clonazepam.
<b>ANTIDEPRESIVE</b>		
Suplimente din plante Sunătoare	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca sunătoarea să scadă concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau cobicistat. (inducție CYP3A)	Administrarea concomitentă a REZOLSTA cu sunătoare este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Paroxetină Sertralină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatică ale acestor antidepresive. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A) Datele inițiale după administrarea de darunavir potențat cu ritonavir au arătat o scădere a concentrațiilor plasmatică a antidepresivelor (mecanism necunoscut); acest fapt poate fi specific pentru ritonavir.	Se recomandă precauție la administrarea acestor antidepresive cu REZOLSTA și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor de antidepresiv.
Amitriptilină Desipramină Imipramină Nortriptilină Trazodonă	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatică ale acestor antidepresive. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A).	
<b>ANTIIDIABETICE</b>		
Metformină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatică ale metforminei. (inhibarea MATE1)	Se recomandă monitorizarea atentă și ajustarea dozei de metformină la pacienții care iau REZOLSTA.
<b>ANTIEMETICE</b>		
Domperidonă	Nestudiată.	Este contraindicată administrarea concomentă de domperidonă cu REZOLSTA.
<b>ANTIFUNGICE</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatică ale acestor antifungice și concentrația plasmatică a darunavir și/sau cobicistat poate crește datorită acestor antifungice. (inhibarea CYP3A și/sau inhibarea P-gp)	Se recomandă precauție și monitorizarea clinică.  În cazul în care este necesară administrarea concomitentă, doza zilnică de itraconazol nu trebuie să depășească 200 mg.
Voriconazol	Concentrația de voriconazol poate crește sau scădea în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA.	Voriconazol nu trebuie combinat cu REZOLSTA cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc justifică utilizarea voriconazol.
<b>MEDICAMENTE PENTRU GUTĂ</b>		
Colchicină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatică de colchicină. (inhibarea CYP3A și/sau glicoproteinei P)	Se recomandă reducerea dozei de colchicină sau întreruperea tratamentului cu colchicină la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală în cazul în care este necesar tratamentul cu REZOLSTA. Combinarea colchicină și REZOLSTA este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.3).

<b>ANTIMALARICE</b>		
Artemeter/Lumefantrină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de lumefantrină. (inhibarea CYP3A)	REZOLSTA și artemeter/lumefantrină pot fi utilizate fără ajustări ale dozei; Cu toate acestea, datorită creșterii expunerii la lumefantrină, combinația trebuie utilizată cu precauție.
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		
Rifampicină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca rifampicina să scadă concentrațiile plasmatice ale darunavir și/sau cobicistat. (inducție CYP3A)	Combinația rifampicină și REZOLSTA este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Rifabutină Rifapentină	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca aceste antimicobacteriene să scadă concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau cobicistat. (inducție CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REZOLSTA cu rifabutină și rifapentină. Dacă este necesară administrarea concomitentă, doza de rifabutină recomandată este de 150 mg de 3 ori pe săptămână, în zilele stabilite (de exemplu luni-miercuri-vineri). Se recomandă monitorizarea intensificată a reacțiilor adverse determinate de rifabutină, inclusiv neutropenie și uveită, din cauza unei creșteri preconizate a expunerii la rifabutină. Nu s-au studiat alte reduceri ale dozei de rifabutină. Trebuie avut în vedere faptul că doza de 150 mg de două ori pe săptămână nu poate oferi o expunere optimă la rifabutină, conducând astfel la un risc de rezistență la rifamicină și eșec terapeutic. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind tratamentul adecvat al tuberculozei la pacienții infectați cu HIV.  Această recomandare este diferită de darunavir potențat cu ritonavir. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir pentru mai multe detalii.

<b>ANTINEOPLAZICE</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastină Vincristină</p> <p>Everolimus Irinotecan</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente antineoplazice. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Concentrațiile acestor medicamente pot fi crescute în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA, ceea ce duce la un risc crescut de reacții adverse asociate de obicei cu aceste medicamente antineoplazice. Se recomandă precauție în cazul în care se asociază unul dintre aceste medicamente antineoplazice cu REZOLSTA.</p> <p>Nu se recomandă utilizarea concomitentă a everolimus sau irinotecan și REZOLSTA.</p>
<b>ANTIPSIHOTICE/NEUROLEPTICE</b>		
<p>Perfenazină Risperidonă Thioridazină</p> <p>Lurasidonă Pimozidă Sertindol Quetiapină</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor neuroleptice. (inhibarea CYP3A, CYP2D6 și/sau P-gp)</p>	<p>Se recomandă monitorizarea clinică la administrarea REZOLSTA cu perfenazină, risperidonă sau thioridazină. În cazul acestor neuroleptice, trebuie luată în considerare reducerea dozei de neuroleptic în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA.</p> <p>Este contraindicată administrarea concomitentă de lurasidonă, pimozidă, quetiapină sau sertindol și REZOLSTA (vezi pct. 4.3).</p>
<b>β-BLOCANTE</b>		
<p>Carvedilol Metoprolol Timolol</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor beta-blocante. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>În cazul administrării concomitente a REZOLSTA cu beta-blocante se recomandă monitorizarea clinică și utilizarea unei doze mai mici de beta-blocant.</p>
<b>BLOCANTE ALE CANALELOR DE CALCIU</b>		
<p>Amlodipină Diltiazem Felodipină Nicardipină Nifedipină Verapamil</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor blocante ale canalelor de calciu. (inhibarea CYP3A și/sau CYP2D6)</p>	<p>Se recomandă monitorizarea clinică a efectelor terapeutice și a reacțiilor adverse atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu REZOLSTA.</p>

<b>CORTICOSTEROIZI</b>		
Corticosteroidi metabolizați în principal de CYP3A (inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon)	Pe baza considerentelor teoretice se așteaptă ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor corticosteroidi. (inhibarea CYP3A)	Utilizarea concomitentă a REZOLSTA cu corticosteroidi metabolizați de CYP3A poate să crească riscul de apariție a unor efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie a funcției glandelor suprarenale.  Nu este recomandată administrarea concomitentă cu corticosteroidi metabolizați de CYP3A, cu excepția cazurilor în care beneficiul potențial pentru pacient depășește riscurile, situație în care pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea efectelor corticosteroide sistemice.  Trebuie avută în vedere utilizarea altor corticosteroidi, care sunt mai puțin dependenți de metabolizarea prin intermediul CYP3A, de exemplu beclometazona, în special în cazul utilizării de lungă durată.
Dexametazonă (administrată sistemic)	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca dexametazona (administrată sistemic) să scadă concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau cobicistat. (inducția CYP3A)	Se recomandă precauție la administrarea sistemică a dexametazonei în asociere cu REZOLSTA.
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR DE ENDOTELINĂ</b>		
Bosentan	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca bosentan să scadă concentrațiile plasmatice de darunavir și/sau cobicistat. (inducția CYP3A) Este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de bosentan. (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată administrarea concomitentă de REZOLSTA și bosentan.
<b>ANTIVIRALE CU ACȚIUNE DIRECTĂ ÎN HEPATITA CU VIRUS HEPATITIC C (VHC)</b>		
<b><i>Inhibitori NS3-4A</i></b>		
Elbasvir/grazoprevir	Pe baza considerațiilor teoretice, REZOLSTA poate crește expunerea la grazoprevir. (inhibarea OATP1B și CYP3A)	Este contraindicată administrarea REZOLSTA cu elbasvir/grazoprevir (vezi pct. 4.3).
Glecaprevir/pibrentasvir	Pe baza considerațiilor teoretice, REZOLSTA este posibil să crească expunerea la glecaprevir și pibrentasvir. (inhibarea P-gp, BCRP și/sau OATP1B1/3)	Nu este recomandată administrarea concomitentă a REZOLSTA cu glecaprevir/pibrentasvir.



<b>INHIBITORI AI HMG CO-A REDUCTAZEI</b>		
<p>Atorvastatină Fluvastatină Pitavastatină Pravastatină Rosuvastatină</p> <p>Lovastatină Simvastatină</p>	<p>Atorvastatină (10 mg o dată pe zi): atorvastatină ASC ↑ 290% atorvastatină C<sub>max</sub> ↑ 319% atorvastatină C<sub>min</sub> ND</p> <p>Rosuvastatină (10 mg o dată pe zi): rosuvastatină ASC ↑ 93% rosuvastatină C<sub>max</sub> ↑ 277% rosuvastatină C<sub>min</sub> ND</p> <p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, lovastatină și simvastatină. (inhibarea și/sau transportul CYP3A)</p>	<p>Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de HMG-CoA reductazei și REZOLSTA poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentului antilipidic, ceea ce poate conduce la reacții adverse, cum ar fi miopatie.</p> <p>În cazul în care este necesară administrarea de inhibitori ai HMG-CoA reductazei și REZOLSTA, se recomandă inițierea cu cea mai mică doză și titrarea până la obținerea efectului clinic dorit, concomitent cu monitorizarea siguranței.</p> <p>Utilizarea REZOLSTA concomitent cu lovastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
<b>ALȚI AGENȚI MODIFICATORI AI LIPIDELOR</b>		
Lomitapidă	Pe baza considerațiilor teoretice, se așteaptă ca REZOLSTA să crească expunerea la lomitapidă atunci când sunt administrate concomitent. (inhibarea CYP3A)	Este contraindicată administrarea concomitentă (vezi pct. 4.3).
<b>ANTAGONIȘTI DE RECEPTORI H<sub>2</sub></b>		
Cimetidină Famotidină Nizatidină Ranitidină	Având în vedere considerente ale mecanismului de acțiune, nu sunt de așteptat interacțiuni mecanice.	REZOLSTA poate fi administrat concomitent cu antagoniști ai receptorilor H <sub>2</sub> fără ajustări ale dozei.
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină Sirolimus Tacrolimus  Everolimus	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor imunosupresoare. (inhibarea CYP3A)	În cazul administrării concomitente trebuie efectuată monitorizarea terapeutică a medicamentului imunosupresor.  Nu este recomandată utilizarea concomitentă a everolimus și REZOLSTA.
<b>BETA AGONIȘTI INHALATORI</b>		
Salmeterol	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de salmeterol. (inhibarea CYP3A)	Nu este recomandată utilizarea concomitentă de salmeterol și REZOLSTA. Combinația poate duce la un risc crescut de reacții adverse cardiovasculare induse de salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală.
<b>ANALGEZICE PE BAZĂ DE NARCOTICE / TRATAMENTUL DEPENDENȚEI DE OPIOIDE</b>		
Buprenorfină/naloxonă	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de buprenorfină și/sau norbuprenorfină.	Nu este necesară ajustarea dozei de buprenorfină în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA, însă se recomandă o monitorizare clinică atentă pentru semne de toxicitate la opiacee.

Metadonă	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice de metadonă.  În cazul administrării darunavir potențat cu ritonavir, s-a observat o ușoară scădere a concentrațiilor plasmatice a metadonei. Pentru mai multe detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir.	Nu este necesară ajustarea dozei de metadonă în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA. Este recomandată monitorizarea clinică, deoarece tratamentul de întreținere poate necesita ajustare la unii pacienți.
Fentanil Oxicodonă Tramadol	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor analgezice. (inhibarea CYP2D6 și/sau CYP3A)	Este recomandată monitorizarea clinică în cazul administrării REZOLSTA cu aceste analgezice.
<b>CONTRACEPTIVE PE BAZĂ DE ESTROGEN</b>		
Drospirenonă (3 mg o dată pe zi)  Etinilestradiol (0,02 mg o dată pe zi)  Noretindronă	drospirenonă ASC ↑ 58% drospirenonă C <sub>max</sub> ↑ 15% drospirenonă C <sub>min</sub> ND  etinilestradiol ASC ↓ 30% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14% etinilestradiol C <sub>min</sub> ND  Pe baza considerațiilor teoretice REZOLSTA poate modifica concentrațiile plasmatice de noretindronă. (inhibarea CYP3A, inducția UGT/SULT)	În cazul în care sunt administrate contraceptive pe bază de estrogen concomitent cu REZOLSTA, se recomandă metode alternative sau suplimentare de contracepție. Pacientele care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru depistarea semnelor de deficiență de estrogen. În cazul în care REZOLSTA este administrată concomitent cu un medicament care conține drospirenonă, este recomandată monitorizarea clinică din cauza eventualei hiperpotasemii.
<b>ANTAGONIST OPIOID</b>		
Naloxegol	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a REZOLSTA și naloxegol este contraindicată.
<b>INHIBITORI DE FOSFODIESTERAZĂ TIP 5 (PDE-5)</b>		
Pentru tratamentul disfuncției erectile Sildenafil Tadalafil Vardenafil  Avanafil	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor inhibitori ai PDE-5. (inhibarea CYP3A)	Este recomandată precauție la utilizarea concomitentă a REZOLSTA cu inhibitori ai PDE-5 utilizați pentru tratamentul disfuncției erectile. În cazul în care este indicată utilizarea concomitentă cu sildenafil, vardenafil sau tadalafil, se recomandă ca sildenafil în doză unică să nu depășească 25 mg în 48 de ore, vardenafil în doză unică să nu depășească 2,5 mg în 72 de ore sau tadalafil în doză unică să nu depășească 10 mg în 72 de ore.  Asocierea avanafil și REZOLSTA este contraindicată (vezi pct. 4.3).

<p>Pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor inhibitori ai PDE-5. (inhibarea CYP3A)</p>	<p>Nu a fost stabilită o doză sigură și eficiență a sildenafil pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare în cazul administrării concomitente cu REZOLSTA. Există un risc crescut de reacții adverse asociate cu sildenafil (inclusiv tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). Prin urmare, este contraindicată administrarea concomitentă a REZOLSTA și sildenafil în cazul în care este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.3).</p> <p>Administrarea tadalafil, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare concomitent cu REZOLSTA nu este recomandată.</p>
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>		
<p>Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Pe baza considerațiilor teoretice, nu sunt de așteptat interacțiuni mecanice.</p>	<p>REZOLSTA poate fi administrat concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni fără ajustări ale dozei.</p>

<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>		
Buspironă Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (administrat parenteral) Zolpidem	Pe baza considerațiilor teoretice este de așteptat ca REZOLSTA să crească concentrațiile plasmatice ale acestor sedative/hipnotice (inhibarea CYP3A)	Se recomandă monitorizarea clinică în cazul administrării REZOLSTA cu aceste sedative/hipnotice și trebuie luată în considerare o doză mai mică de sedative/hipnotice.  Se recomandă precauție la administrarea concomitentă de REZOLSTA și midazolam administrat parenteral.  În cazul în care REZOLSTA este administrat concomitent cu midazolam parenteral, administrarea va avea loc într-o unitate de terapie intensivă sau în condiții similare, care asigură o monitorizare clinică atentă și îngrijire medicală adecvată în caz de deprimare respiratorie și/sau sedare prelungită. Trebuie luată în considerare ajustarea dozei de midazolam, în special dacă se administrează mai mult de o singură doză de midazolam.
Midazolam (administrat oral) Triazolam		Este contraindicată administrarea concomitentă de midazolam oral sau triazolam cu REZOLSTA (vezi pct. 4.3).
<b>TRATAMENT PENTRU EJACULAREA PRECOCE</b>		
Dapoxetină	Nestudiată.	Administrarea concomitentă a REZOLSTA și dapoxetină este contraindicată.
<b>MEDICAMENTE UROLOGICE</b>		
Fesoterodină Solifenacin	Nestudiată.	A se utiliza cu precauție. A se monitoriza reacțiile adverse la fesoterodină sau solifenacin, reducerea dozei de fesoterodină sau solifenacin poate fi necesară.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate cu darunavir sau cobicistat la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu darunavir/cobicistat 800/150 mg administrat în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir (vezi pct. 5.2), care poate fi asociată cu un risc crescut de eșec al tratamentului și un risc crescut de transmitere a infecției cu HIV la copil. Tratamentul cu REZOLSTA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii, iar în cazul femeilor care rămân gravide în timpul tratamentului cu REZOLSTA, tratamentul trebuie schimbat cu un regim alternativ (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Alăptarea

Nu se știe dacă darunavir sau cobicistat sunt excretate în laptele uman. Studiile la șobolani au demonstrat că darunavir este excretat în lapte, iar la concentrații mari (1000 mg/kg/zi) are acțiune toxică asupra puilor. Studiile la animale au demonstrat că cobicistat este excretat în lapte. Din cauza potențialului de reacții adverse la copiii alăptați, femeile trebuie instruite să nu alăpteze, dacă li se administrează tratament cu REZOLSTA.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugăr, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul darunavir sau cobicistat asupra fertilității. Nu a fost observat niciun efect asupra capacității de împerechere sau fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Pe baza studiilor la animale, nu este de așteptat niciun efect asupra fertilității în cazul tratamentului cu REZOLSTA.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

REZOLSTA ar putea să aibă o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Au fost raportate amețeli la unii pacienți în timpul tratamentului cu regimuri care conțin darunavir administrat cu cobicistat și trebuie avut în vedere acest lucru atunci când se ia în considerare capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Profilul general de siguranță al REZOLSTA se bazează pe date disponibile din studiile clinice cu darunavir potențat cu cobicistat sau cu ritonavir, studiile cu cobicistat și pe date obținute după punerea pe piață a darunavir/ritonavir.

Deoarece REZOLSTA conține darunavir și cobicistat, sunt de așteptat reacții adverse asociate cu fiecare dintre substanțele active individuale.

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în datele coroborate ale studiului clinic de fază III GS-US-216-0130 și în brațul de tratament cu REZOLSTA al studiului de fază III TMC114FD2HTX3001 au fost diaree (23%), greață (17%), erupție cutanată tranzitorie (13%) și cefalee (10%). Reacțiile adverse grave raportate au inclus diabet zaharat, hipersensibilitate (la medicament), sindrom inflamator de reconstrucție imună, erupție cutanată tranzitorie, sindrom Stevens-Johnson și vărsături. Toate aceste reacții adverse grave au apărut la un subiect (0,1%), cu excepția erupției cutanate tranzitorii care a apărut la 4 subiecți (0,6%).

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul programului de dezvoltare clinică darunavir/ritonavir și raportate spontan sunt diaree, greață, erupții cutanate tranzitorii, cefalee și vărsături. Reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate sunt insuficiență renală acută, infarct miocardic, sindrom inflamator de reconstrucție imună, trombocitopenie, osteonecroză, diaree, hepatită și pirexie.

În analiza efectuată la 96 săptămâni, profilul de siguranță al darunavir/ritonavir 800/100 mg administrat o dată pe zi la subiecții netratați anterior a fost similar cu cel observat cu darunavir/ritonavir 600/100 mg administrat de două ori pe zi la pacienții tratați anterior, o excepție fiind senzația de greață care a fost observată mai frecvent la subiecții netratați anterior. Senzația de greață de intensitate ușoară a determinat acest rezultat.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte

frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse raportate în urma administrării darunavir/cobicistat la pacienți adulți

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b> <b>Categoria de frecvență</b>	<b>Reacția adversă</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente	hipersensibilitate (la medicament)
Mai puțin frecvente	sindrom inflamator de reconstrucție imună
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Frecvente	anorexie, hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie
Mai puțin frecvente	diabet zaharat, dislipidemie, hiperglicemie, hiperlipidemie
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente	vise neobișnuite
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente	diaree, greață
Frecvente	vărsături, dureri abdominale, distensie abdominală, dispepsie, flatulență
Mai puțin frecvente	pancreatită acută, creștere a valorilor serice ale enzimelor pancreatice
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente	creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Mai puțin frecvente	hepatită*, hepatită citolitică*
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Foarte frecvente	erupție cutanată tranzitorie (inclusiv maculară, maculopapulară, papulară, eritematoasă, erupție pruriginoasă, erupție cutanată generalizată și dermatită alergică)
Frecvente	prurit
Mai puțin frecvente	sindrom Stevens-Johnson <sup>#</sup> , angioedem, urticarie
Rare	reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice*
Cu frecvență necunoscută	necroliză epidermică toxică*, pustuloză exantematoasă generalizată acută*
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente	mialgie
Mai puțin frecvente	osteonecroză*
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Rare	nefropatie indusă de cristale* <sup>§</sup>
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Mai puțin frecvente	ginecomastie*

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	oboseală, astenie
<i>Investigații diagnostice</i>	
Frecvente	valori crescute ale creatininei sanguine

- \* Aceste reacții adverse nu au fost raportate în studiile clinice cu darunavir/cobicistat, dar au fost raportate în cazul tratamentului cu darunavir/ritonavir și se pot aștepta și în cazul administrării darunavir/cobicistat.
- # Luând în considerare și datele referitoare la DRV/COBI/emtricitabină/tenofovir alafenamidă din studiul clinic, sindromul Stevens-Johnson a apărut cu o frecvență rară (la 1 din 2551 de subiecți), ceea ce corespunde datelor din programul de studii clinice DRV/rtv (vezi Reacții cutanate severe de la pct. 4.4).
- § Reacție adversă observată ulterior punerii pe piață. Conform ghidului privind Rezumatul caracteristicilor produsului (Revizuirea nr. 2, septembrie 2009), frecvența acestei reacții adverse observate în experiența ulterioară punerii pe piață a fost stabilită aplicând „Regula de 3”.

### Descrierea reacțiilor adverse selectate

#### *Erupție cutanată tranzitorie*

În studiile clinice efectuate cu darunavir/ritonavir și darunavir/cobicistat, erupțiile cutanate tranzitorii au fost în mare parte ușoare până la moderate, au apărut adesea în primele patru săptămâni de tratament și s-au remis odată cu continuarea tratamentului (vezi pct. 4.4). Datele coroborate dintr-un studiu clinic cu un singur braț care a investigat administrarea darunavir 800 mg o dată pe zi în asociere cu 150 mg cobicistat o dată pe zi și alte antiretrovirale și dintr-un braț din cadrul unui studiu în care au fost administrate REZOLSTA 800/150 mg o dată pe zi și alte antiretrovirale au arătat că 1,9% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza erupției cutanate tranzitorii.

#### *Parametri metabolici*

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, ale valorilor lipidelor plasmatică și ale glicemiei (vezi pct. 4.4).

#### *Anomalii musculoscheletice*

La utilizarea inhibitorilor de protează HIV, în special în asociere cu INRT, au fost raportate creșterea nivelului de CPK, mialgie, miozită și, rareori, rabdomioliză.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc general recunoscuți, boală HIV în stadiu avansat sau expunere pe termen lung la tratamentul antiretroviral combinat (TARC). Nu se cunoaște frecvența acestor cazuri (vezi pct. 4.4).

#### *Sindrom inflamator de reconstrucție imună*

La pacienții infectați cu HIV, cu imonodeficit sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile asimptomatice sau reziduale cu patogeni oportuniști. Au fost raportate, de asemenea, boli autoimune (precum boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debut este variabil și aceste evenimente pot să apară după mai multe luni de la inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

#### *Hemoragii la pacienții cu hemofilie*

Au fost raportate cazuri de hemoragie spontană la pacienții cu hemofilie tratați cu inhibitori de protează (vezi pct. 4.4).

#### *Scăderea clearance-ului estimat al creatininei*

S-a demonstrat că administrarea cobicistat reduce clearance-ul estimat al creatininei din cauza inhibării secreției tubulare a creatininei. Creșterea creatininei serice din cauza efectului inhibitor al cobicistat nu depășește în general 0,4 mg/dl.

Efectul cobicistat asupra creatininei serice a fost investigat într-un studiu de fază I la subiecții cu funcție renală normală (RFG<sub>e</sub> ≥ 80 ml/min, n = 12) și insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG<sub>e</sub>: 50-79 ml/min, n = 18). Modificarea ratei de filtrare glomerulară estimată calculată prin metoda Cockcroft-Gault (RFG<sub>eCG</sub>) față de valoarea inițială a fost observată în interval de 7 zile de la începerea tratamentului cu cobicistat 150 mg la subiecții cu funcție renală normală (-9,9 ± 13,1 ml/min) și insuficiență renală ușoară până la moderată (-11,9 ± 7,0 ml/min). Aceste scăderi

ale RFG<sub>CG</sub> au fost reversibile după întreruperea cobicistat și nu au influențat rata reală de filtrare glomerulară, determinată prin clearance-ul medicamentului de testare iohexol.

În studiul de fază III cu un singur braț (GS-US-216-130), a fost înregistrată scăderea RFG<sub>CG</sub> în săptămâna 2, care a rămas stabilă până în săptămâna 48. Modificarea valorii medii a RFG<sub>CG</sub> față de valoarea inițială a fost de -9,6 ml/min în săptămâna 2 și -9,6 ml/min în săptămâna 48. În brațul de tratament cu REZOLSTA din cadrul studiului de fază 3 TMC114FD2HTX3001, modificarea valorii medii a RFG<sub>CG</sub> față de valoarea inițială a fost de -11,1 ml/min în săptămâna 48, iar modificarea valorii medii a RFG<sub>cistatina C</sub> față de valoarea inițială a fost de +2,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> în săptămâna 48.

Pentru mai multe informații consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru cobicistat.

#### Copii și adolescenți

Siguranța administrării componentelor REZOLSTA a fost evaluată la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg, într-un studiu clinic GS-US-216-0128 (pacienți tratați anterior, controlați virologic, N = 7). Analizele de siguranță din cadrul acestui studiu efectuat la subiecții adolescenți nu au identificat noi preocupări legate de siguranță comparativ cu profilul de siguranță cunoscut al darunavir și cobicistat la subiecții adulți.

#### Alte categorii speciale de pacienți

##### *Pacienți infectați concomitent cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C*

Sunt disponibile informații limitate cu privire la utilizarea REZOLSTA la pacienții co-infecțiați cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C. Din cei 1968 de pacienți tratați anterior cu darunavir, administrat concomitent cu ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, 236 de pacienți prezentau infecție concomitentă cu virusul hepatitic B sau C. Pacienții cu infecție concomitentă au prezentat o probabilitate mai mare de a avea creșteri ale valorilor transaminazelor hepatice la momentul inițial și în urma tratamentului comparativ cu cei fără hepatită virală cronică (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.**

## **4.9 Supradozaj**

La om, experiența supradozajului acut cu REZOLSTA sau darunavir în combinație cu cobicistat este limitată. Au fost administrate la voluntari sănătoși doze unice de până la 3200 mg darunavir sub formă de soluție orală și de până la 1600 mg sub formă de comprimat de darunavir în asociere cu ritonavir, fără efecte simptomatice nedorite.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu REZOLSTA. Tratamentul supradozajului cu REZOLSTA constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și a stării clinice a pacientului.

Deoarece darunavir și cobicistat se leagă în mare măsură de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie benefică în îndepărtarea semnificativă a substanței active.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, codul ATC: J05AR14.



## Mecanism de acțiune

Darunavir este un inhibitor al dimerizării și al activității catalitice a proteazei HIV-1 ( $K_D$   $4.5 \times 10^{-12}M$ ). Inhibă selectiv scindarea poliproteinelor HIV codate Gag-Pol în celulele infectate de virus, prevenind astfel formarea de particule virale infecțioase mature.

Cobicistat este un inhibitor pe bază de mecanism al citocromului P450 din subfamilia CYP3A. Inhibarea metabolizării mediate de CYP3A de către cobicistat crește expunerea sistemică a substraturilor CYP3A la medicamente cum este darunavir, pentru care biodisponibilitatea este limitată și timpul de înjumătățire este scurtat datorită metabolizării dependente de CYP3A.

## Activitatea antivirală *in vitro*

Darunavir exercită activitate împotriva tulpinilor de laborator și a izolatelor clinice de HIV-1 și a tulpinilor de laborator de HIV-2 în linii de celule T cu infecție acută, celulelor mononucleare umane din sângele periferic și a monocitelor/macrofagelor umane, cu valori mediane ale  $CE_{50}$  variind între 1,2 - 8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml). Darunavir a demonstrat activitate antiretrovirală *in vitro* împotriva unui spectru larg de izolate primare de HIV-1 din grupul M (A, B, C, D, E, F, G) și din grupul O, cu valori ale  $CE_{50}$  variind de la  $< 0,1$  la 4,3 nM. Aceste valori ale  $CE_{50}$  sunt mult sub intervalul concentrațiilor toxice celulare 50%, variind între 87  $\mu M$  și  $> 100 \mu M$ .

Cobicistat nu are activitate antivirală detectabilă împotriva HIV-1 și nu antagonizează efectul antiviral al darunavir.

## Rezistența

Selecția *in vitro* a virusului rezistent la darunavir din tipul HIV-1 sălbatic a fost de lungă durată ( $> 3$  ani). Virusurile selectate nu au fost capabile să crească în prezența unor concentrații de darunavir de peste 400 nM. Virusurile selectate în aceste condiții și demonstrând sensibilitate scăzută la darunavir (interval: 23-50 ori) au prezentat 2 până la 4 substituții de aminoacizi în gena proteazei. Susceptibilitatea scăzută la darunavir a virusurilor emergente în experimentul de selecție nu a putut fi explicată prin apariția acestor mutații de protează.

Profilul de rezistență al REZOLSTA depinde de darunavir. Cobicistat nu selectează nicio mutație de rezistență la HIV, din cauza lipsei sale de activitate antivirală. Profilul de rezistență al REZOLSTA este susținut de două studii de fază III efectuate cu darunavir/ritonavir la pacienți netratați anterior (ARTEMIS) și tratați anterior (ODIN) și analiza datelor la 48 săptămâni în studiul GS-US-216-130 la pacienți netratați anterior și pacienți tratați anterior.

Au fost observate rate scăzute de dezvoltare a rezistenței virusului HIV-1 la pacienții netratați anterior cu TAR, tratați pentru prima dată cu REZOLSTA sau darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în asociere cu alte TAR, și la pacienții tratați anterior cu TAR fără MAR la darunavir care au primit REZOLSTA sau darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în asociere cu alte TAR. Tabelul de mai jos prezintă dezvoltarea mutațiilor de protează HIV-1 și pierderea susceptibilității la IP anti HIV prin eșecuri virologice în final în studiile GS-US-216-130, ARTEMIS și ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Pacienți netratați anterior cu darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi N = 295	Pacienți tratați anterior cu darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi N = 18	Pacienți netratați anterior cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N = 343	Pacienți tratați anterior cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N = 294	Pacienți tratați anterior cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi N = 296
Numărul de subiecți cu eșec virologic și genotip care dezvoltă mutații <sup>c</sup> la analiza finală, n/N					
Primar (major) IP mutații	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
IP MAR	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Numărul de subiecți cu eșec virologic și fenotip care arată o pierdere de sensibilitate la IP la analiza finală, comparativ cu nivelul de bază <sup>d</sup> , n/N					
IP HIV					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> Eșecuri virologice selectate pentru testarea rezistenței au fost definite ca: niciodată suprimată: ARN HIV-1 < 1 log<sub>10</sub> față de momentul inițial și ≥ 50 copii/ml în săptămâna 8, confirmat la următoarea vizită; de rebound: ARN HIV-1 < 50 copii/ml, urmată de ARN HIV-1 ≥ 400 copii/ml sau confirmat > 1 log<sub>10</sub> creștere a ARN HIV-1 de la nadir; intreruperi cu ARN HIV-1 ≥ 400 copii/ml la ultima vizită

<sup>b</sup> Eșecuri virologice bazat pe TPRV non algoritm cenzurat VF b eșecurile răspunsului virologic (ARN HIV-1 > 50 copii/ml)

<sup>c</sup> IAS Statele Unite ale Americii

<sup>d</sup> În GS-US-216-130 de bază fenotipul nu a fost disponibil

### Rezistența încrucișată

În eșecurile virologice din studiul GS - US - 216 - 130 nu a fost observată rezistența încrucișată cu alt IP anti-HIV. Consultați tabelul de mai sus pentru informații referitoare la ARTEMIS și ODIN.

### Date clinice

Efectul antiretroviral al REZOLSTA se datorează componentei darunavir. Activitatea cobicistat ca potențator farmacocinetic al darunavir a fost demonstrată în studii farmacocinetice. În aceste studii farmacocinetice, expunerea la 800 mg darunavir potențat cu cobicistat 150 mg a fost în concordanță cu cea observată în cazul potențării cu ritonavir 100 mg. Darunavir ca și componentă a REZOLSTA este bioechivalent cu darunavir 800 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi, administrate concomitent ca un singur medicament (vezi pct. 5.2).

Eficacitatea REZOLSTA o dată pe zi a fost demonstrată prin analiza datelor la 48 de săptămâni din studiul GS-US-216-130 la pacienți netratați și tratați anterior cu TAR, studiul TMC114FD2HTX3001 la pacienți netratați anterior cu TAR și din două studii de fază III ARTEMIS și ODIN efectuate cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi la pacienți netratați și respectiv tratați anterior cu TAR.

### Descrierea studiilor clinice cu REZOLSTA la adulți

*Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi, administrat concomitent cu 150 mg cobicistat o dată pe zi la pacienți netratați și tratați anterior cu TAR*

GS-US-216-130 este un studiu deschis, de fază III, cu un singur braț, ce a evaluat farmacocinetica, siguranța, tolerabilitatea și eficacitatea darunavir cu cobicistat la 313 pacienți adulți infectați cu HIV-1 (295 pacienți netratați anterior și 18 pacienți tratați anterior). Acești pacienți au primit darunavir

800 mg o dată pe zi în asociere cu cobicistat 150 mg o dată pe zi, cu un regim de tratament de fond selectat de investigator format din 2 INRT active.

Pacienți infectați cu HIV-1 care au fost eligibili pentru acest studiu au prezentat un genotip de screening care nu prezintă MAR la darunavir și nivelurile plasmatice ARN HIV-1  $\geq 1000$  copii/ml. Tabelul de mai jos prezintă datele de eficacitate din analiza la 48 săptămâni în studiul GS-US-216-130:

<i>Rezultate la săptămâna 48</i>	<b>GS-US-216-130</b>		
	<b>Pacienți netratați anterior</b> <b>darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi + OBR</b> <b>N = 295</b>	<b>Pacienți tratați anterior</b> <b>darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi + OBR</b> <b>N = 18</b>	<b>Toți subiecții</b> <b>darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi + OBR</b> <b>N = 313</b>
ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variația medie a ARN HIV-1 log față de momentul inițial (log <sub>10</sub> copii/ml)	3,01	2,39	2,97
Variația medie a numărului de celule CD4+ față de momentul inițial <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputări conform algoritmului TLOVR

<sup>b</sup> Ultima observație efectuată anterior imputării

*Eficacitatea combinației cu doză fixă de darunavir/cobicistat 800/150 mg administrate o dată pe zi la pacienții netratați anterior cu TAR*

TMC114FD2HTX3001 este un studiu de fază 3 randomizat, controlat activ, în regim dublu-orb, de evaluare a eficacității și a siguranței darunavir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă comparativ cu combinația în doză fixă darunavir/cobicistat + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil. În brațul de tratament cu combinația în doză fixă de darunavir/cobicistat, au fost tratați 363 de pacienți adulți infectați cu HIV-1, netratați anterior.

Pacienții infectați cu HIV-1 care au fost eligibili pentru acest studiu aveau un nivel plasmatic al ARN HIV-1  $\geq 1000$  copii/ml. Tabelul de mai jos prezintă datele de eficacitate obținute prin analizele efectuate la de 48 săptămâni referitoare la brațul de tratament cu darunavir/cobicistat din studiul TMC114FD2HTX3001:

<i>Rezultate în săptămâna 48</i>	<b>TMC114FD2HTX3001 (brațul darunavir/cobicistat)</b>
	<b>Pacienți netratați anterior cu darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil</b> <b>N = 363</b>
ARN HIV-1 < 50 copii/ml <sup>a</sup>	321 (88,4%)
Eșec virusologic <sup>a</sup>	12 (3,3%)
Fără date virusologice în fereastra din săptămâna 48 <sup>a</sup>	30 (8,3%)
Modificarea medie a numărului de celule CD4+ față de valoarea inițială <sup>b</sup>	+173,8

<sup>a</sup> Imputări conform algoritmului Snapshot.

<sup>b</sup> Necompletarea studiului este considerată eșec: pacienților care întrerup prematur studiul li s-a atribuit o variație egală cu 0

## Descrierea studiilor clinice cu darunavir/ritonavir la adulți

*Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrat concomitent cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienții netratați anterior cu TAR*

Eficacitatea darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi se bazează pe analiza datelor la 192 de săptămâni într-un studiu randomizat, controlat, de fază III, în regim deschis, studiul ARTEMIS la pacienți infectați cu HIV-1 netratați anterior cu TAR ce a comparat darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi cu lopinavir/ritonavir 800/200 mg pe zi (administrat de două ori pe zi sau în regim o dată pe zi). Ambele brațe au utilizat un regim de tratament de fond fix constând din fumarat de tenofovir disoproxil 300 mg o dată pe zi și emtricitabină 200 mg o dată pe zi.

Tabelul de mai jos prezintă datele de eficacitate obținute prin analizele efectuate la de 48 săptămâni și 96 săptămâni în studiul ARTEMIS:

ARTEMIS						
Rezultate	Săptămâna 48 <sup>a</sup>			Săptămâna 96 <sup>b</sup>		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pe zi N = 346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg o dată pe zi N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg pe zi N = 346	Diferența între tratamente (ÎI 95% pentru diferență)
ARN HIV1 < 50 copii/ml <sup>c</sup> Toți pacienții	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>
Cu ARN HIV inițial < 100000	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>
Cu ARN HIV inițial ≥ 100000	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>
Cu număr inițial de celule CD4+ < 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>
Cu număr inițial de celule CD4+ ≥ 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>
Variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Date pe baza analizei la săptămâna 48

<sup>b</sup> Date pe baza analizei la săptămâna 96

<sup>c</sup> Imputări conform algoritmului TLOVR

<sup>d</sup> Pe baza aproximării normale a diferenței în % de răspuns

<sup>e</sup> Necompletarea studiului este considerată eşec: pacienților care întrerup prematur studiul li s-a atribuit o variație egală cu 0

Non-inferioritatea răspunsului virologic la tratamentul darunavir/ritonavir, definită ca procentul de pacienți cu nivel plasmatic al ARN HIV-1 < 50 copii/ml, a fost demonstrată în analiza efectuată 48 săptămâni (la limita de non-inferioritate predefinită de 12%) atât pentru populația IntentToTreat (ITT), cât și Per Protocol (PP). Aceste rezultate au fost confirmate în analiza datelor la 96 de săptămâni de tratament în studiul ARTEMIS. Aceste rezultate au fost susținute la 192 săptămâni de tratament în studiul ARTEMIS.

*Eficacitatea darunavir 800 mg o dată pe zi administrat concomitent cu 100 mg ritonavir o dată pe zi la pacienții tratați anterior cu TAR*

**ODIN** este un studiu de fază III, randomizat, deschis, ce a comparat darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi, la pacienții infectați cu HIV-1 tratați anterior cu TAR, la care testul genotipului pentru rezistență efectuat la screening nu a evidențiat MAR la darunavir (de exemplu, V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) și

un nivel ARN HIV-1 la screening > 1000 copii/ml. Analiza de eficacitate se bazează pe rezultatele obținute după 48 de săptămâni de tratament (vezi tabelul de mai jos). Ambele brațe au utilizat un regim de tratament de fond optimizat (OBR) cu  $\geq 2$  INRT.

ODIN			
Rezultate	Săptămâna 48		
	darunvir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi + OBR N = 294	darunvir/ritonavir 600/100 mg de 2 ori pe zi + OBR N = 296	Diferența dintre tratamente (ÎI 95% pentru diferență)
ARN HIV1 < 50 copii/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Cu ARN HIV inițial (copii/ml)			
< 100000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (3,0; 11,9)
$\geq 100000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	15,7% (39,2; 7,7)
Cu număr inițial de celule CD4+ ( $\times 10^6/l$ )			
$\geq 100$	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)
Cu clade HIV1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	0,7% (14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	6,1% (2,6; 13,7)
Altele <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	28,2% (51,0; 5,3)
Variația mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial( $\times 10^6/l$ ) <sup>e</sup>	+108	+112	5 <sup>d</sup> (25; 16)

<sup>a</sup> Imputări conform algoritmului TLOVR

<sup>b</sup> Pe baza aproximării normale a diferenței în % de răspuns

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

<sup>d</sup> Diferențe în medie

<sup>e</sup> Ultima observație efectuată anterior imputării

La 48 de săptămâni, răspunsul virusologic, definit ca procentul de pacienți cu nivel ARN HIV-1 plasmatic < 50 copii/ml sub tratament cu darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi, a fost noninferior (la limita de non-inferioritate predefinită de 12%) comparativ cu darunavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi pentru populațiile ITT și OP.

REZOLSTA nu trebuie utilizat la pacienții care prezintă una sau mai multe mutații asociate rezistenței la darunavir (MAR-DRV) sau niveluri ale ARN HIV-1  $\geq 100000$  copii/ml sau numărul de celule CD4 + < 100 celule  $\times 10^6/l$  (vezi pct. 4.2 și 4.4). Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu alte clades HIV-1 în afară de B.

### Copii și adolescenți

Utilizarea REZOLSTA la pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani și cu o greutate de cel puțin 40 kg este susținută de testele pe adulți și de testul GS-US-216-0128 pe adolescenții infectați cu HIV-1, care au evaluat componentele REZOLSTA. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru darunavir și cobicistat.

Într-un studiu deschis, de fază II/III, GS-US-216-0128, au fost evaluate eficacitatea, siguranța și farmacocinetica pentru darunavir 800 mg și cobicistat 150 mg (administrare separat sub formă de comprimate) și cel puțin 2 INRT la 7 adolescenți infectați cu HIV-1, tratați anterior, cu supresievirologică (vezi pct. 5.2). Pacienții au fost expuși unui tratament antiretroviral stabil (timp de cel puțin 3 luni), constând din administrarea darunavir în asociere cu ritonavir, combinate cu 2 INRT. Aceștia au trecut de la ritonavir la cobicistat 150 mg o dată pe zi și au continuat cu darunavir (N = 7) și 2 INRT.

Rezultat virologic la adolescenții <i>tratați anterior</i> cu TAR, cu supresie virologică, în săptămâna 48	
GS-US-216-0128	
Rezultate în săptămâna 48	Darunavir/cobicistat + cel puțin 2 INRT (N = 7)
ARN HIV-1 < 50 copii/mL în conformitate cu abordarea FDA	85,7% (6)
Variație mediană a procentului CD4+ față de momentul inițial <sup>a</sup>	-6,1%
Variație mediană a numărului CD4+ față de momentul inițial <sup>a</sup>	-342 celule/mm <sup>3</sup>

<sup>a</sup> Fără considerații (date observate).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu REZOLSTA la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV-1.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu de biodisponibilitate ce a comparat REZOLSTA și darunavir/ritonavir 800/100 mg o dată pe zi în condiții de echilibru la subiecții sănătoși s-a demonstrat că expunerea la darunavir este comparabilă.

Bioechivalența între REZOLSTA și darunavir/cobicistat 800/150 mg administrate concomitent ca medicamente separate a fost stabilită după masă și în condiții de repaus alimentar la subiecți sănătoși.

### Absorbție

#### *Darunavir*

Biodisponibilitatea orală absolută a unei doze unice de 600 mg darunavir administrată în monoterapie este de aproximativ 37%.

Darunavir a fost absorbit rapid după administrarea orală a REZOLSTA la voluntarii sănătoși. Concentrația plasmatică maximă de darunavir în prezența cobicistat se realizează în general în interval de 3- 4,5 ore. După administrarea orală a REZOLSTA la voluntarii sănătoși, au fost înregistrate concentrații plasmatiche maxime de cobicistat timp de 2 până la 5 ore după administrarea dozei de cobicistat.

Atunci când este administrat cu alimente, expunerea relativă la darunavir este de 1,7 ori mai mare în comparație cu administrarea fără hrană. Prin urmare, comprimatele de REZOLSTA trebuie luate cu alimente. Tipul de alimente nu influențează expunerea la REZOLSTA.

### Distribuție

#### *Darunavir*

Darunavir se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 95%. Darunavir se leagă în principal de  $\alpha$ 1-acid glicoproteina plasmatică.

După administrarea intravenoasă, volumul de distribuție al darunavir în monoterapie a fost de  $88,1 \pm 59,0$  L (media  $\pm$  DS) și a crescut la  $131 \pm 49,9$  L (media  $\pm$  DS) în prezența a 100 mg ritonavir de două ori pe zi.

#### *Cobicistat*

Cobicistat se leagă în proporție de 97 - 98% de proteinele plasmatică umane, iar raportul mediu dintre concentrația plasmatică și cea sanguină a fost de aproximativ 2.

## Metabolizare

### *Darunavir*

Experimentele *in vitro* cu microzomi hepatici umani (MHU) au indicat că darunavir suferă în principal o metabolizare oxidativă. Darunavir este metabolizat extensiv de sistemul hepatic CYP și aproape în exclusivitate de izoenzima CYP3A4. Un studiu cu darunavir marcat cu <sup>14</sup>C la voluntari sănătoși a arătat că majoritatea radioactivității din plasmă după o singură administrare de darunavir 400/100 mg cu ritonavir a fost determinată de substanța activă. La om au fost identificați cel puțin 3 metaboliți oxidativi ai darunavir; activitatea înregistrată a fost de cel puțin 10 ori mai mică decât activitatea darunavir împotriva tipului sălbatic de HIV.

### *Cobicistat*

Cobicistat este metabolizat prin oxidare mediată prin intermediul CYP3A (major) - și CYP2D6 (minor) și nu suferă glucuronidare. După administrarea orală a cobicistat <sup>14</sup>C, 99% din radioactivitatea circulantă din plasmă a fost sub formă de cobicistat nemodificat. Niveluri scăzute de metaboliți au fost observate în urină și fecale și nu contribuie la activitatea cobicistat de inhibare a CYP3A.

## Eliminare

### *Darunavir*

După administrarea unei doze de darunavir <sup>14</sup>C cu ritonavir 400/100 mg, aproximativ 79,5% și 13,9% din doza administrată de darunavir <sup>14</sup>C se regăsește în fecale și urină, respectiv. Darunavir nemodificat a reprezentat aproximativ 41,2% și 7,7% din doza administrată în fecale și respectiv urină. Timpul de înjumătățire de eliminare al darunavir a fost de aproximativ 15 ore atunci când a fost administrat în combinație cu ritonavir.

Clearance-ul intravenos al darunavir în monoterapie (150 mg) și în prezența unei doze mici de ritonavir a fost de 32,8 L/h și respectiv 5,9 L/h.

### *Cobicistat*

După administrarea orală a cobicistat <sup>14</sup>C, 86% și 8,2% din doză a fost regăsită în fecale, respectiv urină. Timpul median de înjumătățire plasmatică a cobicistat după administrarea de REZOLSTA este de aproximativ 3-4 ore.

## Grupe speciale de pacienți

### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice disponibile pentru diferitele componente ale REZOLSTA indică faptul că nu au existat diferențe de expunere relevante clinic, între adulți și adolescenți. În plus, au fost studiate datele farmacocinetice la 7 adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg, cărora li s-a administrat darunavir 800 mg în asociere cu cobicistat 150 mg în cadrul studiului GS-US-216-0128. Media geometrică a expunerilor adolescenților ( $AUC_{24h}$ ) a fost similară pentru darunavir și a crescut cu 19% pentru cobicistat comparativ cu expunerile obținute la adulții care au primit darunavir 800 mg administrat în asociere cu cobicistat 150 mg în cadrul studiului GS-US-216-0130. Această diferență nu a fost considerată relevantă clinic.

	<b>Adulți în Studiul GS-US-216-0130, săptămâna 24 (Referință)<sup>a</sup></b> Media (%CV) GLSM	<b>Adolescenți în Studiul GS-US-216-0128, ziua 10 (Test)<sup>b</sup></b> Media (%CV) GLSM	<b>GLSM Ra (90% Î)</b> (Test/Referință)
N	60 <sup>c</sup>	7	
<b>Parametru DRV PK</b>			
$AUC_{tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	81,646 (32.2) 77,534	80,877 (29.5) 77,217	1.00 (0.79-1.26)

$C_{max}$ (ng/ml)	7,663 (25.1) 7,422	7,506 (21.7) 7,319	0.99 (0.83-1.17)
$C_{tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	1,311 (74.0) 947	1,087 (91.6) 676	0.71 (0.34-1.48)
<b>Parametri farmacocinetici ai COBI</b>			
$AUC_{tau}$ (h.ng/ml) <sup>d</sup>	7,596 (48.1) 7,022	8,741 (34.9) 8,330	1.19 (0.95-1.48)
$C_{max}$ (ng/ml)	991 (33.4) 945	1,116 (20.0) 1,095	1.16 (1.00-1.35)
$C_{tau}$ (ng/ml) <sup>d</sup>	32.8 (289.4) 17.2 <sup>e</sup>	28.3 (157.2) 22.0 <sup>e</sup>	1.28 (0.51-3.22)

<sup>a</sup> Date PK intensiv din săptămâna 24 de la subiecții care au utilizat DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>b</sup> Date PK intensiv din ziua a 10-a de la subiecții care au utilizat DRV 800 mg + COBI 150 mg.

<sup>c</sup> N=59 pentru  $ASC_{tau}$  și  $C_{tau}$ .

<sup>d</sup> Concentrația anterioară dozei (0 ore) a fost utilizată ca surogat pentru concentrația la 24 de ore în scopul estimării  $ASC_{tau}$  și  $C_{tau}$  în Studiul GS-US-216-0128.

<sup>e</sup> N=57 și N=5 pentru media celor mai mici pătrate a  $C_{tau}$  în Studiul GS-US-216-0130 și respectiv în Studiul GS-US-216-0128.

### Vârșnici

#### *Darunavir*

În această populație sunt disponibile informații limitate. Analiza populației de farmacocinetică la pacienții infectați cu HIV a arătat că farmacocinetica darunavir nu diferă considerabil în intervalul de vârstă (18 - 75 de ani) evaluat la pacienții infectați cu HIV (n = 12, vârsta ≥ 65 ani) (vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, au fost disponibile doar date limitate la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

#### *Cobicistat*

Farmacocinetica cobicistat nu a fost evaluată complet la persoanele în vârstă (vârsta de 65 de ani și peste).

### Gen

#### *Darunavir*

Analiza farmacocinetică populațională a arătat o expunere ușor crescută la darunavir (16,8%) la femeile infectate cu HIV, comparativ cu bărbații. Această diferență nu este relevantă clinic.

#### *Cobicistat*

Nu au fost identificate diferențe farmacocinetice relevante clinic datorate genului pentru cobicistat.

### Insuficiența renală

REZOLSTA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală.

#### *Darunavir*

Rezultatele unui studiu de echilibru ce a evaluat darunavir <sup>14</sup>C cu ritonavir, au arătat că aproximativ 7,7% din doza de darunavir administrată este excretată în urină sub formă nemodificată.

Cu toate că darunavir nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală, analiza farmacocinetică populațională a arătat că farmacocinetica darunavir nu a fost afectată semnificativ la pacienții infectați cu HIV și având insuficiență renală moderată (ClCr între 30-60 ml/min, n = 20) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### *Cobicistat*

Un studiu ce a evaluat farmacocinetica cobicistat a fost efectuat la subiecți neinfecțați cu HIV-1, având insuficiență renală severă (clearance-ul estimat al creatininei sub 30 ml/min). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește farmacocinetica cobicistat între subiecții cu insuficiență renală severă și subiecții sănătoși, în concordanță cu clearance-ul renal scăzut al cobicistat.



### Insuficiență hepatică

REZOLSTA nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică.

### *Darunavir*

Darunavir este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. Într-un studiu în care au fost administrate doze multiple de darunavir/ritonavir (600/100 mg) de două ori pe zi, s-a demonstrat că concentrațiile plasmatiche totale de darunavir la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh, n = 8) și moderată (clasa B Child-Pugh, n = 8) au fost comparabile cu cele ale subiecților sănătoși. Cu toate acestea, concentrațiile de darunavir nelegat au fost cu aproximativ 55% (clasa A Child-Pugh) și respectiv 100% (Clasa B Child-Pugh) mai mari. Relevanța clinică a acestei creșteri este necunoscută, prin urmare, darunavir/ritonavir trebuie utilizat cu precauție. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii darunavirului nu a fost studiat (vezi pct. 4.2, 4.3 și 4.4).

### *Cobicistat*

Cobicistat este metabolizat și eliminat în principal de către ficat. A fost efectuat un studiu ce a evaluat farmacocinetica cobicistat la subiecți fără infecție HIV-1 și având insuficiență hepatică moderată (Clasa B Child-Pugh). Nu au fost observate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica cobicistat între subiecții cu insuficiență renală moderată și subiecții sănătoși. Nu este necesară ajustarea dozei de REZOLSTA la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiat efectul insuficienței hepatice severe (clasa C Child-Pugh) asupra farmacocineticii cobicistat.

### Infecția concomitentă cu virusul hepatitic B și/sau virusul hepatitic C

Nu sunt disponibile suficiente date farmacocinetice din studiile clinice pentru a determina efectul infecției cu virusului hepatitic B și/sau C asupra farmacocineticii darunavir și cobicistat (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### *Sarcină și postpartum*

Tratamentul cu REZOLSTA administrat în timpul sarcinii duce la expunere redusă la darunavir. La femeile care au primit REZOLSTA în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină, valorile medii intra-individuale ale  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  ale darunavir total au fost mai mici cu 49%, 56% și respectiv cu 92% mai mici, în raport cu postpartum; în al treilea trimestru de sarcină, valorile  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  ale darunavir total au fost cu 37%, 50% și respectiv 89% mai mici, în raport cu postpartum. Frațiunea nelegată a fost, de asemenea, substanțial redusă, inclusiv scăderi de aproximativ 90% ale valorilor  $C_{min}$ . Principala cauză a acestor expuneri scăzute este o reducere marcantă a expunerii la cobicistat ca urmare a inducției enzimatică asociată sarcinii (vezi mai jos).

<b>Rezultatele farmacocinetice pentru darunavir total după administrarea de darunavir/cobicistat 800/150 mg o dată pe zi, ca parte a unui regim antiretroviral, administrat în al doilea trimestru de sarcină, al treilea trimestru de sarcină și postpartum</b>			
<b>Farmacocinetica darunavir total (media ± DS)</b>	<b>Al doilea trimestru de sarcină (n = 7)</b>	<b>Al treilea trimestru de sarcină (n = 6)</b>	<b>Postpartum (6-12 săptămâni) (n = 6)</b>
$C_{max}$ , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
$ASC_{24h}$ , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
$C_{min}$ , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Expunerea la cobicistat a fost mai redusă în timpul sarcinii, ceea ce este posibil să ducă la o potențare sub nivelul optim a darunavir. În al doilea trimestru de sarcină, valorile  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  ale cobicistat au fost cu 50%, 63% și respectiv cu 83% mai mici, în raport cu postpartum. În al treilea trimestru de sarcină, valorile  $C_{max}$ ,  $ASC_{24h}$  și  $C_{min}$  ale cobicistat au fost cu 27%, 49% și, respectiv cu 83%, mai mici, în raport cu postpartum.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Darunavir

Au fost efectuate studii toxicologice la animale utilizând expuneri până la nivelurile de expunere clinică atinse cu darunavir în monoterapie, la șoarece, șobolan și câine, și în asociere cu ritonavir la șobolani și câini.

În cadrul studiilor de toxicitate a dozei repetate la șoarece, șobolan și câine, au fost observate doar efecte limitate ale tratamentului cu darunavir. La rozătoare, organele țintă identificate au fost sistemul hematopoietic, sistemul de coagulare a sângelui, ficatului și tiroida. A fost observată o scădere variabilă, dar limitată, a parametrilor globulelor roșii din sânge și creșterea timpului parțial de tromboplastină activată.

Au fost observate modificări hepatice (hipertrofia hepatocitelor, vacuolizare, creșterea enzimelor hepatice) și tiroidiene (hipertrofie foliculară). La șobolan, asocierea darunavir cu ritonavir a dus la o mică creștere a efectului asupra parametrilor hematiilor, ficatului și tiroidei și o incidență crescută a fibrozei insulelor pancreatice (numai la șobolani masculi), comparativ cu tratamentul cu darunavir în monoterapie. La câine, nu au fost identificate probleme majore de toxicitate și nu au fost identificate organe țintă în cazul expunerilor echivalente cu expunerea clinică la doza recomandată.

Într-un studiu efectuat la șobolan, numărul de corpuri luteale și implantări a scăzut în prezența toxicității materne. Cu toate acestea, nu au existat efecte asupra capacității de împerechere sau fertilității în cazul administrării darunavir în doze de până la 1000 mg/kg/zi și niveluri de expunere inferioare celor umane (ASC 0,5 ori) la doza clinică recomandată. La aceleași doze, nu au fost înregistrate efecte teratogene cu darunavir la șobolan și iepure tratați în monoterapie, nici la șoarece tratat în asociere cu ritonavir. Nivelurile de expunere au fost mai mici decât cele realizate cu doza clinică recomandată la oameni. Într-o evaluare a dezvoltării pre-și postnatale la șobolan, darunavir cu și fără ritonavir a determinat reducerea tranzitorie a creșterii în greutate a puilor înainte de înțarcare și a fost înregistrată o ușoară întârziere în deschiderea ochilor și urechilor. Darunavir în asociere cu ritonavir a determinat reducerea numărului de pui care răspund prin tresărire în ziua a 15-a de alăptare și o reducere a supraviețuirii puilor în timpul alăptării.

Aceste efecte pot fi secundare expunerii puilor la substanța activă prin intermediul laptelui și/sau toxicității materne. Nu a fost înregistrată afectarea funcțiilor după înțarcare cu darunavir în monoterapie sau în asociere cu ritonavir. La șobolani tineri care au primit darunavir până la 2326 de zile, s-a observat mortalitate crescută și convulsii la unele animale. Expunerea în plasmă, ficat și creier a fost considerabil mai mare decât la șobolani adulți, după doze comparabile în mg/kg administrate între zilele 5 și 11 de vârstă. După ziua 23 de viață, expunerea a fost comparabilă cu cea la șobolani adulți. Expunerea crescută a fost cauzată, cel puțin parțial, de imaturitatea enzimelor care metabolizează medicamentul la animalele tinere. Nu au fost înregistrate decese legate de tratament la șobolani tineri la care s-au administrat 1000 mg/kg darunavir (doză unică) în ziua 26 de vârstă sau 500 mg/kg (doze repetate) din ziua 23 până în ziua 50 de vârstă, iar expunerile și profilul de toxicitate au fost comparabile cu cele observate la șobolani adulți.

Din cauza incertitudinilor privind rata de dezvoltare a barierei hematoencefalice umane și a enzimelor hepatice, REZOLSTA nu trebuie utilizat la copii sub vârsta de 3 ani.

Darunavir a fost evaluat pentru potențialul carcinogen prin administrare prin gavaj oral la șoarece și șobolan până la 104 săptămâni. La șoarece au fost administrate doze zilnice de 150, 450 și 1000 mg/kg, iar la șobolan doze de 50, 150 și 500 mg/kg. Au fost observate creșteri legate de doză ale incidenței adenoamelor și carcinoamelor hepatocelulare la masculi și femele din ambele specii. La șobolani masculi au fost observate adenoame cu celule foliculare tiroidiene. Administrarea de darunavir nu a produs o creștere semnificativă statistic a incidenței niciunui alt neoplasm benign sau malign la șoarece sau șobolan. Se consideră că tumorile hepatocelulare și tumorile tiroidiene observate la rozătoare au o relevanță limitată la om. Administrarea repetată de darunavir la șobolan a provocat inducția enzimelor microzomale hepatice și creșterea eliminării hormonului tiroidian, ceea ce predispozează șobolani, însă nu și oamenii, la neoplasme tiroidiene. La cele mai mari doze testate,

expunerile sistemice (pe baza ASC) la darunavir au fost între 0,4 și 0,7 ori (șoareci) și 0,7 și 1 ori (șobolani), față de cele observate la om la dozele terapeutice recomandate.

După administrarea timp de doi ani a darunavir la expuneri la nivel similar sau inferior expunerii la om, au fost observate modificări renale la șoarece (nefroză) și șobolan (nefropatie cronică progresivă).

Darunavir nu a fost mutagen sau genotoxic într-o serie de teste *in vitro* și *in vivo*, incluzând mutații bacteriene inverse (Ames), aberații cromozomiale în limfocitele umane și testul micronucleilor *in vivo* la șoarece.

### Cobicistat

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de toxicitate după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare. Nu au observate efecte teratogene în studiile de toxicitate asupra dezvoltării șobolanilor și iepurilor. La șobolan, au fost observate modificări de osificare ale coloanei vertebrale și sternului la feteși la o doză care a produs toxicitate maternă semnificativă.

Studii *ex vivo* la iepure și *in vivo* la câine sugerează că cobicistat are un potențial redus pentru prelungirea intervalului QT, și poate prelungi ușor intervalul PR și reduce funcția ventriculului stâng la concentrații medii de cel puțin 10 ori mai mari decât expunerea la om în cazul dozei zilnice recomandate de 150 mg.

Un studiu de carcinogenitate efectuat pe termen lung cu cobicistat la șobolan a arătat potențialul carcinogen specific pentru această specie, considerat ca fiind fără relevanță pentru oameni. Un studiu de carcinogenitate efectuat pe termen lung la șoarece nu a evidențiat un potențial carcinogen.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză  
Dioxid de siliciu coloidal  
Celuloză microcristalină silicifiată  
Crospovidonă  
Stearat de magneziu

#### Filmul comprimatului

Alcool polivinilic - parțial hidrolizat  
Macrogol 3350  
Dioxid de titan  
Talc  
Oxid roșu de fer  
Oxid negru de fer

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani  
6 săptămâni după deschiderea flaconului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon alb, din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), care conține 30 comprimate, prevăzut cu sistem de închidere din polipropilenă (PP) securizat pentru copii, sigiliu obținut prin inducție.  
Mărimea ambalajului: un flacon.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/967/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 19 noiembrie 2014  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 iulie 2019

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Nunele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimate filmate  
darunavir/cobicistat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat) și cobicistat 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A nu se folosi după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA**

EU/1/14/967/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

rezolsta

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA DE FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimate  
darunavir/cobicistat

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat) și cobicistat 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA**

EU/1/14/967/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

LOT

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### REZOLSTA 800 mg/150 mg comprimate filmate darunavir/cobicistat

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este REZOLSTA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați REZOLSTA
3. Cum să luați REZOLSTA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează REZOLSTA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este REZOLSTA și pentru ce se utilizează

##### Ce este REZOLSTA?

REZOLSTA conține substanțele active darunavir și cobicistat.

Darunavir aparține unui grup de medicamente pentru HIV numit „inhibitori de protează“, care funcționează prin scăderea cantității de HIV din organismul dumneavoastră la un nivel foarte mic. Se administrează cu cobicistat, care crește cantitatea de darunavir din sângele dumneavoastră.

Tratamentul cu REZOLSTA vă va îmbunătăți sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului dumneavoastră) și va reduce riscul de a dezvolta boli legate de infecția cu HIV, dar REZOLSTA nu vindecă infecția cu HIV.

##### Pentru ce se utilizează?

REZOLSTA este utilizat pentru tratamentul adulților și adolescenților cu vârsta de 12 ani sau mai mare, cu o greutate de cel puțin 40 de kilograme, care sunt infectați cu HIV (vezi Cum să luați REZOLSTA).

REZOLSTA trebuie să fie luat în asociere cu alte medicamente anti-HIV. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră ce asociere de medicamente este cea mai bună pentru dumneavoastră.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să luați REZOLSTA

##### Nu luați REZOLSTA

- Dacă sunteți **alergic** la darunavir, cobicistat sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- Dacă aveți **probleme ale ficatului severe**. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur cu privire la severitatea bolii ficatului. Ar putea fi necesare unele teste suplimentare.

Spuneți medicului dumneavoastră despre **toate** medicamentele pe care le luați, inclusiv medicamente administrate pe cale orală, inhalate, injectate sau aplicate pe piele.

### Nu combinați REZOLSTA cu niciunul dintre următoarele medicamente

Dacă luați oricare dintre acestea, adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la schimbarea cu un alt medicament.

Medicament	Scopul medicamentului
<i>Alfuzosin</i>	pentru a trata prostata mărită
<i>Amiodaronă, bepridil, dronedaronă, ivabradină, chinidină, ranolazină</i>	pentru a trata anumite afecțiuni ale inimii, de exemplu tulburările de ritm al inimii
<i>Carbamazepină, fenobarbital și fenitoină</i>	pentru a preveni crizele convulsive
<i>Astemizol sau terfenadină</i>	pentru a trata simptomele alergice
<i>Colchicină</i> (dacă aveți probleme cu rinichii/ficatul)	pentru a trata guta sau febra mediteraneană familială
<i>Medicament combinat lopinavir/ritonavir</i>	medicament anti-HIV
<i>Rifampicină</i>	pentru tratamentul unor infecții, precum tuberculoza
<i>Lurasidonă, pimozidă, quetiapină sau sertindol</i>	pentru a trata afecțiuni psihice
<i>Alcaloizi de ergot cum ar fi ergotamină, dihidroergotamină, ergometrină și metilergonovină</i>	pentru a trata durerile de cap de tip migrenă
<i>Cisapridă</i>	pentru a trata unele afecțiuni ale stomacului
<i>Sunătoare (Hypericum perforatum)</i>	un preparat pe bază de plante pentru tratamentul depresiei
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C
<i>Lovastatină, simvastatină și lomitapidă</i>	pentru a reduce nivelul de colesterol
<i>Triazolam sau midazolam oral</i> (luat pe gură)	pentru a vă ajuta să dormiți și/sau pentru reducerea anxietății
<i>Sildenafil</i>	pentru a trata o tulburare a inimii și plămânilor numită hipertensiune arterială pulmonară. Există alte utilizări pentru sildenafil. Vă rugăm să citiți pct. "REZOLSTA împreună cu alte medicamente".
<i>Avanafil</i>	pentru a trata disfuncția erectilă
<i>Ticagrelor</i>	pentru a ajuta la oprirea formării agregatelor de trombocite, în tratamentul pacienților cu antecedente de atac de cord
<i>Naloxegol</i>	tratament pentru constipația indusă de opioide
<i>Dapoxetină</i>	tratament pentru ejacularea precoce
<i>Domperidonă</i>	tratament pentru greață și vărsături

### Atenționări și precauții

Înainte să luați REZOLSTA adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Persoanele care iau REZOLSTA pot dezvolta în continuare infecții sau alte boli asociate infecției cu HIV. Trebuie să păstrați un contact regulat cu medicul dumneavoastră.

Persoanele care iau REZOLSTA pot dezvolta o erupție trecătoare pe piele. Rareori, erupția pe piele poate deveni gravă sau poate să vă pună viața în pericol. Vă rugăm să îl contactați pe medicul dumneavoastră oricând vă apare o erupție pe piele.

La pacienții care au luat REZOLSTA și raltegravir (pentru infecția cu HIV) pot apărea mai frecvent erupții pe piele (în general ușoare sau moderate) decât la pacienții tratați cu fiecare medicament separat.

REZOLSTA a fost utilizat numai la un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste. Dacă aparțineți acestui grup de vârstă, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră dacă puteți utiliza REZOLSTA.

Asigurați-vă că verificați următoarele puncte și informați medicul dacă oricare dintre acestea se aplică în cazul dumneavoastră.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut înainte **probleme cu ficatul**, inclusiv infecție cu virusul hepatitic B sau C. Medicul dumneavoastră va evalua cât de severă este boala de ficat înainte de a decide dacă puteți lua REZOLSTA.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut **probleme cu rinichii**. Medicul dumneavoastră va lua în considerare cu atenție dacă să vă trateze cu REZOLSTA.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți **diabet zaharat**. REZOLSTA poate crește nivelul de zahăr din sânge.
- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați orice **simptome de infecție** (de exemplu, mărirea ganglionilor limfatici și febră). La unii pacienți cu infecție HIV în stadiu avansat și antecedente de infecții oportuniste, este posibil să apară semne și simptome de inflamație de la infecțiile anterioare, la scurt timp după începerea tratamentului anti-HIV. Se consideră că aceste simptome sunt datorate unei îmbunătățiri a răspunsului imun al organismului, ceea ce permite organismului să lupte împotriva infecțiilor care poate au fost prezente, însă fără simptome evidente.
- În plus față de infecțiile oportuniste, pot apărea, de asemenea, **boli autoimune** (afecțiuni care apar atunci când sistemul imunitar atacă țesuturi sănătoase din organism) după ce începeți să luați medicamente pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările autoimune pot apărea după mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptome de infecție sau alte simptome cum ar fi slăbiciune musculară, slăbiciune care începe în mâini și picioare și se deplasează în sus spre trunchi, palpitații, tremor sau hiperactivitate, vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră pentru a primi tratamentul necesar.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți **hemofilie**. REZOLSTA poate crește riscul de sângerare.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți **alergic la sulfonamide** (de exemplu folosite în tratamentul unor infecții).
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați orice **probleme musculo-scheletice**. Unii dintre pacienții care au primit terapie antiretrovirală combinată pot dezvolta o boală osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei antiretrovirale combinate, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi, printre altele, unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special de șold, genunchi și umăr) și dificultate la mișcare. Dacă observați oricare dintre aceste simptome, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

### **Copii și adolescenți**

REZOLSTA nu este destinat utilizării la copii cu o vârstă mai mică de 12 ani sau cu greutatea corporală mai mică de 40 de kilograme.

### **REZOLSTA împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente.

Există unele medicamente **pe care nu trebuie să le combinați** cu REZOLSTA. Acestea sunt menționate mai sus, sub titlul "**Nu combinați REZOLSTA cu niciunul dintre următoarele medicamente**".



REZOLSTA nu trebuie luat împreună cu alt medicament antiviral care conține un potențator sau cu un alt medicament antiviral care necesită potențare. În unele cazuri, poate fi necesară modificarea dozelor celorlalte medicamente. Prin urmare, spuneți întotdeauna medicului dumneavoastră dacă luați alte medicamente anti-HIV și urmați cu atenție instrucțiunile medicului dumneavoastră referitoare la medicamentele ce pot fi combinate.

Este posibil ca efectele REZOLSTA să fie reduse dacă luați oricare dintre următoarele medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Bosentan* (pentru a trata boli de inimă)
- *Dexametazonă* (injectabilă) (corticosteroid)
- *Efavirenz, etravirină, nevirapină* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Rifapentină, rifabutină* (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene).

Efectele altor medicamente pot fi influențate dacă luați REZOLSTA și atunci poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea de analize de sânge suplimentare. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Amlodipină, carvedilol, diltiazem, disopiramidă, felodipină, flecainidă, lidocaină, metoprolol, mexiletină, nicardipină, nifedipină, propafenonă, timolol, verapamil* (pentru boli de inimă), deoarece efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute.
- *Apixaban dabigatran etexilat, edoxaban, rivaroxaban, warfarină, clopidogrel* (pentru a reduce coagularea sângelui), deoarece efectul lor terapeutic sau reacțiile adverse pot fi modificate.
- *Clonazepam* (pentru a preveni crizele convulsive)
- Contraceptive hormonale pe bază de estrogen și terapie de substituție hormonală. Este posibil ca REZOLSTA să reducă le eficacitatea. În cazul în care sunt utilizate pentru prevenirea sarcinii, sunt recomandate metode alternative de contracepție nonhormonale.
- *Etinilestradiol/drospirenonă*. REZOLSTA poate crește riscul de hiperpotasemie cauzată de drospirenonă.
- *Atorvastatină, fluvastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină* (pentru scăderea valorilor colesterolului). Riscul de leziuni la nivel muscular poate fi crescut. Medicul dumneavoastră va evalua ce regim de scădere a colesterolului este cel mai bun pentru situația dumneavoastră specifică.
- *Ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (pentru suprimarea sistemului imunitar), deoarece efectul terapeutic sau reacțiile adverse ale acestor medicamente pot fi crescute.
- *Corticosteroizi, inclusiv betametazonă, budesonidă, fluticazonă, mometazonă, prednison, triamcinolon*. Aceste medicamente sunt utilizate pentru tratarea alergiilor, astmului bronșic, bolilor inflamatorii intestinale, afecțiunilor inflamatorii ale pielii, ochilor, articulațiilor și mușchilor, precum și a altor afecțiuni inflamatorii. Aceste medicamente sunt, în general, administrate pe cale orală, inhalate, injectate sau aplicate pe piele. În cazul în care nu există posibilitatea utilizării unor tratamente alternative, acest medicament trebuie utilizat numai după o evaluare medicală și în condițiile unei monitorizări atente din partea medicului dumneavoastră pentru depistarea reacțiilor adverse determinate de corticosteroizi.
- *Buprenorfină/naloxonă, metadonă* (medicamente pentru tratamentul dependenței de opiacee)
- *Salmeterol* (medicament pentru tratamentul astmului bronșic)
- *Artemeter/lumefantrină* (o combinație de medicamente pentru a trata malariala)
- *Dasatinib, irinotecan, nilotinib, vinblastină, vincristină* (medicamente pentru tratamentul cancerului)
- *Perfenazină, risperidonă, tioridazină* (medicamente psihiatrice)
- *Clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (medicamente pentru a trata tulburări de somn sau de anxietate)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (pentru disfuncția erectilă sau pentru a trata o tulburare a inimii și plămânilor numită hipertensiune arterială pulmonară)
- *Glecaprevir/pibrentasvir* (pentru tratamentul infecției cu virusul hepatitic C)
- *Fesoterodină, solifenacin* (pentru tratamentul tulburărilor urologice).

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă recomande efectuarea de analize de sânge suplimentare și poate fi necesară modificarea dozelor altor medicamente, deoarece efectul lor

terapeutic sau al REZOLSTA și reacțiile adverse pot fi influențate în cazul în care sunt combinate. Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- *Dabigatran etexilat, edoxaban, warfarină* (pentru a reduce coagularea sângelui)
- *Alfentanil* (calmant injectabil puternic și cu acțiune rapidă, folosit pentru proceduri chirurgicale)
- *Digoxină* (pentru tratamentul unor boli de inimă)
- *Claritromicină* (antibiotic)
- *Clotrimazol, fluconazol, itraconazol, isavuconazol, posaconazol* (contra infecțiilor fungice)  
*Voriconazolul* trebuie luat numai după evaluare medicală.
- *Rifabutină* (contra infecțiilor bacteriene)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (pentru disfuncție erectilă sau hipertensiune arterială în circulația pulmonară)
- *Amitriptilină, desipramină, imipramină, nortriptilină, paroxetină, sertralină, trazodonă* (pentru tratamentul depresiei și anxietății)
- *Maraviroc* (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- *Colchicină* (pentru tratamentul gutei sau al febrei mediteraneene familiale). Dacă aveți insuficiență renală și/sau hepatică, citați pct. "**Nu combinați REZOLSTA cu niciunul dintre următoarele medicamente**".
- *Bosentan* (pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute în circulația pulmonară)
- *Buspironă, clorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam atunci când sunt utilizate sub formă de injecții* (medicamente pentru tratamentul tulburărilor de somn și/sau al anxietății)
- *Metformină* (pentru tratamentul diabetului de tip 2)
- *Fentanil, oxycodonă, tramadol* (pentru tratamentul durerii).

Aceasta **nu** este o listă completă de medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră despre toate medicamentele pe care le luați.

### **Sarcina și alăptarea**

Informați imediat medicul dacă sunteți gravidă sau plănuți să rămâneți gravidă. Femeile gravide nu trebuie să ia REZOLSTA.

Din cauza potențialului de reacții adverse la sugarii alăptați, femeile aflate în tratament cu REZOLSTA nu trebuie să alăpteze.

Pentru a evita transmiterea infecției cu HIV la sugar, se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră cât mai curând posibil.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Nu folosiți utilaje sau vehicule dacă vă simțiți amețit după ce ați luat REZOLSTA.

### **REZOLSTA conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați REZOLSTA**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală, dacă nu sunteți sigur.

Trebuie să luați REZOLSTA în fiecare zi și întotdeauna cu alimente. REZOLSTA nu poate acționa adecvat fără alimente. Trebuie să mâncați o masă sau o gustare în intervalul de 30 de minute înainte de a lua REZOLSTA. Tipul de alimente nu este important.

- Înghițiți comprimatul întreg cu un lichid, precum apă sau lapte. Dacă aveți dificultăți la înghițirea REZOLSTA, spuneți medicului dumneavoastră. Comprimatul poate fi împărțit cu ajutorul unui dispozitiv pentru a tăia a comprimatele. După împărțirea comprimatului, întreaga doză (ambele jumătăți) trebuie administrat imediat cu un lichid, cum este apa sau laptele.
- Luați celelalte medicamente pentru HIV utilizate în combinație cu REZOLSTA așa cum a recomandat medicul dumneavoastră.

### Îndepărtarea capacului cu sistem de închidere securizat pentru copii



Flaconul din plastic este prevăzut cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii și trebuie deschis după cum urmează:

- Apăsăți capacul din plastic, cu filet, în timp ce îl rotiți în sens invers acelor de ceasornic.
- Îndepărtați capacul deșurubat.

### Dacă luați mai mult REZOLSTA decât trebuie

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

### Dacă uitați să luați REZOLSTA

Dacă observați în decurs de **12 ore**, trebuie să luați imediat comprimatul. Luați întotdeauna cu alimente. Dacă observați **după 12 ore**, atunci treceți peste doza uitată și luați doza următoare ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

### Dacă prezentați vărsături după ce luați REZOLSTA

Dacă prezentați vărsături în decurs de **4 ore** de la administrarea medicamentului, trebuie să luați o altă doză de REZOLSTA, cu alimente, cât mai curând posibil. Dacă prezentați vărsături la **peste 4 ore** de la administrarea medicamentului, nu trebuie să luați o altă doză de REZOLSTA până la următoarea oră prevăzută.

Contactați medicul **dacă nu sunteți sigur** ce să faceți în cazul în care nu ați luat o doză sau vomăți.

### Nu încetați să luați REZOLSTA fără să fi discutat mai întâi cu medicul

După începerea tratamentului, acesta nu trebuie oprit fără recomandarea medicului.

Medicamentele anti-HIV vă pot face să vă simțiți mai bine. Chiar dacă vă simțiți mai bine, nu încetați să luați REZOLSTA. Discutați mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## 4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### Spuneți medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Au fost raportate probleme cu ficatul, care pot fi uneori severe. Medicul dumneavoastră trebuie să vă efectueze teste de sânge înainte de a începe tratamentul cu REZOLSTA. Dacă aveți hepatită B sau C

cronică, medicul dumneavoastră trebuie să verifice analizele de sânge mai des, deoarece aveți un risc crescut de a dezvolta probleme ale ficatului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre semnele și simptomele afecțiunilor hepatice. Acestea pot include îngălbenirea pielii sau a albului ochilor, urină închisă la culoare (de culoarea ceaiului), scaune deschise la culoare (mișcări intestinale), greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare sau durere sau durere și disconfort în partea dreaptă a corpului sub coaste.

O reacție adversă frecventă la REZOLSTA este erupția trecătoare pe piele (mai frecventă atunci când este utilizat în asociere cu raltegravir), mâncărime. Erupția pe piele este de obicei ușoară până la moderată. O erupție pe piele poate fi, de asemenea, un simptom al unei boli rare și severe. Prin urmare, este important să discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă apare o erupție pe piele. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cum să abordați simptomele sau dacă tratamentul cu REZOLSTA trebuie întrerupt.

Altă reacție adversă severă, observată la până la 1 pacient din 10, a fost diabetul zaharat. Inflamația pancreasului (pancreatita) a fost raportată la 1 din 100 de pacienți.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- dureri de cap
- diaree, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice precum mâncărimi
- scădere a apetitului
- vise anormale
- vărsături, durere sau balonare la nivel abdominal, indigestie, flatulență
- dureri musculare
- oboseală
- rezultate anormale ale testelor de sânge, cum ar fi unele teste pentru ficat sau rinichi. Medicul dumneavoastră vi le va explica.
- slăbiciune.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- simptome ale infecției sau ale unei boli autoimune (sindrom inflamator de reconstrucție imună)
- osteonecroză (moarte a țesutului osos din cauza pierderii alimentării cu sânge a osului)
- mărirea sânilor
- rezultate anormale ale testelor de sânge, cum ar fi unele pentru pancreas, nivel ridicat de zahăr, niveluri anormale de „lipide” (grăsimi). Medicul dumneavoastră vi le va explica
- reacții alergice cum ar fi urticarie, umflare severă a pielii și a altor țesuturi (cel mai adesea a buzelor sau a ochilor)
- erupție trecătoare severă pe piele cu pustule pline cu lichid și piele care se descuamează, în special în jurul gurii, nasului, ochilor și organelor genitale.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- o reacție numită DRESS [erupție severă pe piele, care poate fi însoțită de febră, oboseală, umflare a feței sau a ganglionilor limfatici, creștere a numărului de eozinofile (tip de globule albe), efecte asupra ficatului, rinichilor sau plămânilor].

prezența de cristale de darunavir la nivelul rinichilor, cu afectare renală consecutivă

Reacții adverse cu frecvență necunoscută: o erupție trecătoare pe piele poate deveni severă sau potențial amenințătoare de viață:

- erupție trecătoare pe piele cu vezicule pline cu lichid și piele care se descuamează pe o mare parte din corp
- erupție trecătoare pe piele de culoare roșie cu umflături mici pline cu puroi care se pot răspândi pe tot corpul, uneori însoțită de febră.

Unele reacții adverse sunt tipice pentru medicamentele anti-HIV similare cu REZOLSTA. Acestea sunt:

- dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune. În cazuri rare, aceste tulburări musculare au fost grave.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează REZOLSTA**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare care este înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați acest medicament după 6 săptămâni de la prima deschidere a flaconului.

REZOLSTA nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține REZOLSTA**

- Substanțele active sunt darunavir și cobicistat. Fiecare comprimat conține darunavir 800 mg (sub formă de etanolat) și cobicistat 150 mg.
- Celelalte componente sunt hipromeloză, celuloză microcristalină silicifiată, dioxid de siliciu coloidal, crospovidonă și stearat de magneziu. Filmul comprimatului conține alcool polivinilic - parțial hidrolizat, dioxid de titan, polietilen glicol (macrogol), talc, oxid roșu de fer și oxid negru de fer.

### **Cum arată REZOLSTA și conținutul ambalajului**

Comprimate filmate, de culoare roz, de formă ovală, marcate cu TG pe de o parte, 800 pe cealaltă parte.

30 comprimate în flacon din plastic.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04010 Borgo San Michele, Latina, Italia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

### **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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>