

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata) in 150 mg kobicistata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rožnata ovalna tableta velikosti 23 mm x 11,5 mm, z vtisnjeno oznako "800" na eni in "TG" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo REZOLSTA je v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov (starih 12 let ali več in s telesno maso najmanj 40 kg), okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti-1 (HIV-1).

Pri uporabi zdravila REZOLSTA se je treba opirati na izvide genotipskega testiranja (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Terapijo sme uvesti samo zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem okužbe s HIV.

Odmerjanje

Priporočeni režim odmerjanja pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, in s telesno maso najmanj 40 kg, je ena tableta enkrat na dan skupaj s hrano.

Bolniki, ki še niso jemali protiretrovirusnih zdravil

Priporočeni režim odmerjanja je ena filmsko obložena tableta zdravila REZOLSTA enkrat na dan skupaj s hrano.

Bolniki, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila

Bolniki, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili in nimajo z rezistenco na darunavir povezanih mutacij (DRV-RAM - Resistance-Associated Mutations)*, in imajo < 100 000 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi ter število celic CD4+ \geq 100 celic x 10⁶/l, lahko jemljejo eno filmsko obloženo tableto zdravila REZOLSTA enkrat na dan (glejte poglavje 4.1).

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

Pri vseh ostalih bolnikih, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila, in bolnikih, pri katerih izvid genotipskega testiranja HIV-1 ni na voljo, uporaba zdravila REZOLSTA ni primerna. Ti bolniki naj uporabljajo drug protiretrovirusni režim. Za podatke o odmerjanju drugih protiretrovirusnih zdravil glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila posameznega zdravila.

Navodilo v primeru izpuščenega odmerka

V primeru, da je bil odmerek zdravila REZOLSTA izpuščen in je bilo to opaženo v 12 urah od časa, ko je ponavadi zaužit, je treba bolniku svetovati, naj čimprej vzame predpisani odmerek zdravila REZOLSTA s hrano. Če je bilo to opaženo več kot 12 ur od časa, ko je odmerek ponavadi zaužit, izpuščenega odmerka ne sme zaužiti in nadaljuje z naslednjim odmerkom po običajnem režimu odmerjanja.

Če bolnik bruha v roku 4 ur od zaužitja zdravila, naj čimprej vzame dodaten odmerek zdravila REZOLSTA skupaj s hrano. Če bolnik bruha po več kot 4 urah od takrat, ko je vzel zdravilo, mu ni treba vzeti novega odmerka zdravila REZOLSTA, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Podatki o bolnikih, ki so stari več kot 65 let, so omejeni, zato je pri uporabi zdravila REZOLSTA v tej skupini potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Ni podatkov o farmakokinetiki zdravila REZOLSTA pri bolnikih z okvaro jeter.

Darunavir in kobicistat se presnavljata z encimskim sistemom v jetrih. Po podatkih ločenih študij z darunavirjem/ritonavirjem oziroma s kobicistatom odmerka zdravila REZOLSTA pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) oziroma zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici) ni treba prilagajati. Kljub temu je pri uporabi zdravila pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Ni podatkov o uporabi darunavirja oziroma kobicistata pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri hudi okvari jeter se lahko izpostavljenost darunavirju in/ali kobicistatu zveča in poslabša njun varnostni profil. Zato se zdravila REZOLSTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ne sme uporabljati (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Pokazalo se je, da kobicistat z zaviranjem tubulne sekrecije kreatinina zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. Zdravila REZOLSTA se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina pod 70 ml/min, če je zaradi katere koli od sočasno uporabljenih zdravil (na primer zaradi emtricitabina, lamivudina, dizoproksiltenofovirata (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata) ali adefovirdipivoksilata) potrebno prilagajanje odmerkov na osnovi očistka kreatinina (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Glede na to, da je obseg izločanja kobicistata in darunavirja skozi ledvice zelo majhen, pri bolnikih z okvaro ledvic niso potrebna posebna opozorila ali prilagajanje odmerkov zdravila REZOLSTA. Uporabe darunavirja, kobicistata ali kombinacije obeh niso proučevali pri bolnikih, ki se zdravijo z dializo, zato za uporabo pri teh bolnikih ni mogoče dati priporočil (glejte poglavje 5.2).

Za več podatkov o kobicistatu glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila REZOLSTA pri pediatričnih bolnikih, starih od 3 do 11 let oziroma s telesno maso manj kot 40 kg, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Podatkov ni na voljo. Zaradi pomislekov o varnosti se zdravila REZOLSTA ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Nosečnost in obdobje po porodu

Zdravljenje z zdravilom REZOLSTA med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zato se zdravljenja z zdravilom REZOLSTA ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem z zdravilom REZOLSTA zanosijo, je treba preiti na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.6). Kot alternativno zdravljenje se lahko uporabi kombinacija darunavir/ritonavir.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Da bi zagotovili vnos celotnega odmerka tako darunavirja kot kobicistata, je treba pogoltniti celo tableto. Za bolnike, ki ne morejo pogoltniti cele tablete, je tableto zdravila REZOLSTA mogoče razpoloviti z rezalnikom tablet, bolnik pa mora takoj po rezanju tablete zaužiti celoten odmerek. Bolnikom je treba naročiti, naj vzamejo zdravilo REZOLSTA v roku 30 minut po obroku (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A, kot so spodaj navedena zdravila, zaradi možnosti zmanjšanja terapevtskega učinka (glejte poglavje 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Sočasna uporaba z zdravili, kot so spodaj navedena zdravila, zaradi možnosti resnih in/ali življenjsko nevarnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5):

- alfuzosin
- amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin, kadar se uporablja pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavje 4.5)
- rifampicin
- derivati ergotamina (na primer dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksegol
- lurazidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (glejte poglavje 4.5)
- elbasvir/gazoprevir
- triazolam in midazolam s peroralnim odmerjanjem (za opozorila glede midazolama s parenteralnim odmerjanjem glejte poglavje 4.5)
- sildenafil - kadar se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije; avanafil
- simvastatin, lovastatin in lomitapid (glejte poglavje 4.5)
- tikagrelor

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočljivo je redno spremljanje virološkega odziva. V primeru premajhnega virološkega odziva ali neodziva je treba izvesti testiranje odpornosti na darunavir.

Darunavir se veže predvsem na plazemski alfa1-kisli glikoprotein. Ta vezava na protein je odvisna od koncentracije in kaže na nasičenje vezavnih mest. Zato ne moremo izključiti izpodrivanja z drugimi zdravili, ki se z veliko afiniteto vežejo na alfa1-kisli glikoprotein (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila

Bolniki, ki so že jemali protiretrovirusna zdravila in imajo eno ali več DRV-RAM ter $\geq 100\,000$ kopij/ml HIV-1 RNK ali in število celic CD4+ < 100 celic $\times 10^6/l$, ne smejo uporabljati zdravila REZOLSTA (glejte poglavje 4.2).

Pri tej populaciji so preučevali samo kombinacije z optimiziranimi osnovnimi režimi (OBR - optimized background regimens) z ≥ 2 NRTI. O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi virusa HIV-1 (razen podtipa B) je malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Nosečnost

Pokazalo se je, da zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan, v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju z znižanjem vrednosti C_{min} za približno 90% (glejte poglavje 5.2). Koncentracija kobicistata je nižja in obstaja možnost, da ne zagotavlja zadostne okrepitve. Precejšnje zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju je lahko vzrok za virološki neuspeh in poveča tveganje za prenos okužbe z virusom HIV z matere na otroka. Zato se zdravljenja z zdravilom REZOLSTA ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem z zdravilom REZOLSTA zanosijo, pa je treba razmisliti o prehodu na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.6). Kot alternativno zdravljenje se lahko uporabi darunavir, skupaj z majhnim odmerkom ritonavirja.

Starostniki

Ker so podatki o uporabi zdravila REZOLSTA pri bolnikih, starih 65 let ali več, omejeni, je pri teh bolnikih potrebna previdnost, saj je pri njih pogosteje prisotno zmanjšanje jetrne funkcije, imajo pogosteje še druge sočasne bolezni in pogosteje potrebujejo še druga zdravila (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Hude kožne reakcije

V kliničnem preskušanju darunavirja/ritonavirja ($n = 3063$) so se pri 0,4% bolnikov pojavile hude kožne reakcije, ki jih je lahko spremljala zvišana telesna temperatura in/ali povišane koncentracije transaminaz. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - kožni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi) in Stevens-Johnsonov sindrom sta se pojavila redko ($< 0,1\%$). Pri spremljanju zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o toksični epidermalni nekrolizi in akutni generalizirani eksantemski pustulozi. Če se pojavijo znaki ali simptomi resnih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom REZOLSTA takoj prekiniti. Znaki in simptomi hudih kožnih reakcij lahko med drugimi vključujejo hud izpuščaj ali izpuščaj in zvišanje telesne temperature, slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepkih, mehurjaste izpuščaje, razjede v ustih, konjunktivitis, hepatitis in/ali eozinofilijo.

Pri bolnikih, ki so že prejeli protivirusna zdravila, se je izpuščaj pojavljal pogosteje pri tistih, ki so uporabljali režime z darunavirjem/ritonavirjem poleg raltegravirja, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli darunavir/ritonavir brez raltegravirja ali raltegravir brez darunavirja/ritonavirja (glejte poglavje 4.8).

Preobčutljivost na sulfonamide

Darunavir vsebuje sulfonamidno skupino. Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je pri uporabi zdravila REZOLSTA potrebna previdnost.

Hepatotoksičnost

Pri uporabi darunavirja/ritonavirja so poročali o z zdravilom povezanim hepatitisom (akutni hepatitis, citolitični hepatitis). Med kliničnim preskušanjem zdravila ($n = 3063$) so o hepatitisu poročali pri 0,5% bolnikov, ki so prejeli kombinirano protiretrovirusno zdravljenje z darunavirjem/ritonavirjem. Pri bolnikih z boleznimi jeter, vključno z aktivnim kroničnim hepatitisom B ali C, je tveganje za motnje delovanja jeter, vključno z resnimi in potencialno smrtnimi jetrnimi neželenimi učinki zvečano. V primeru sočasnega protivirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi navodila za uporabo teh zdravil.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom REZOLSTA je treba opraviti ustrezne laboratorijske teste in spremljati bolnika med zdravljenjem. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, cirozo in pri bolnikih, ki imajo pred zdravljenjem povišane koncentracije transaminaz, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju koncentracij AST/ALT, predvsem v prvih mesecih zdravljenja z zdravilom REZOLSTA.

Če pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom REZOLSTA, opazite znake novih ali poslabšanje že prisotnih motenj delovanja jeter (vključno s klinično pomembnim zvišanjem koncentracij jetrnih encimov in/ali simptomi, kot so utrujenost, anoreksija, navzea, zlatenica, temen urin, boleča jetra, hepatomegalija), je treba nemudoma razmisliti o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja z zdravilom REZOLSTA.

Bolniki z drugimi boleznimi ali motnjami

Okvara jeter

Pri bolnikih s sočasno hudo okvaro jeter niso dokazali varnosti in učinkovitosti zdravila REZOLSTA, darunavirja in kobicistata, zato je zdravilo REZOLSTA pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirano. Zaradi povišanja plazemske koncentracije nevezanega darunavirja je treba pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter zdravilo REZOLSTA uporabljati previdno (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 5.2).

Okvara ledvic

Pokazalo se je, da kobicistat z zaviranjem tubulne sekrecije kreatinina zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina. Navedeni učinek na koncentracijo kreatinina v serumu, zaradi katerega se zmanjša ocenjeni očistek kreatinina, je treba upoštevati, kadar zdravilo REZOLSTA prejema bolniki, pri katerih se na osnovi ocenjenega očistka kreatinina sprejema odločitev o kliničnem zdravljenju, vključno s prilagajanjem odmerkov sočasno uporabljanih zdravil. Za več podatkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Zdravila REZOLSTA se ne sme uvesti bolnikom z očistkom kreatinina pod 70 ml/min, kadar se sočasno uporablja z učinkovinami (na primer emtricitabin, lamivudin, dizoprosiltenofovirat (v obliki fumarata, fosfata ali sukcinata) ali adefovirdipivoksilat), pri katerih je potrebno prilagajanje odmerkov na osnovi očistka kreatinina (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro ledvic posebna opozorila ali prilagoditve odmerka niso potrebni. Ker se darunavir in kobicistat v veliki meri vežeta na plazemske beljakovine, je malo verjetno, da bi ju lahko v večji meri odstranili s hemodializo ali peritonealno dializo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zaenkrat ni na voljo zadostnih podatkov, da bi lahko ugotovili, ali je sočasna uporaba dizoprosiltenofovirata in kobicistata povezana z večjim tveganjem za ledvične neželene učinke kot režimi, ki vključujejo dizoprosiltenofovirat brez kobicistata.

Bolniki s hemofilijo

Pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaz virusa HIV, so poročali o zvečanih krvavitvah, vključno s spontanimi kožnimi hematomi in hemartrozo. Nekaterim bolnikom so dali dodatne količine faktorja VIII. Pri več kot polovici prijavljenih primerov so z zdravljenjem z zaviralci proteaz virusa HIV nadaljevali ali so le-tega ponovno uvedli, če je bilo ukinjeno. Predpostavlja se, da gre za vzročno povezavo, vendar mehanizem delovanja ni pojasnjen. Bolniki s hemofilijo se morajo zavedati možnosti zvečanih krvavitev.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni močnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Osteonekroza

Kljub temu, da so ocenili, da je vzrokov več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, visokim indeksom telesne mase), so poročali o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART - Combination Antiretroviral Therapy). Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniški nasvet, če se pojavijo bolečine v sklepih, okorelost sklepov ali težave pri gibanju.

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih, okuženih s HIV, s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART - Combination Antiretroviral Therapy) se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali prikrite oportunistične okužbe in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Značilno so takšne reakcije opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po začetku CART. Sem sodijo citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jirovecii* (prej znana kot *Pneumocystis carinii*). Vse simptome vnetja je treba ovrednotiti in če je treba, uvesti primerno zdravljenje. V kliničnih preskušanjih z darunavirjem in z majhnim odmerkom ritonavirja so opazili tudi reaktivacijo virusov *herpes simplex* in *herpes zoster*.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske bolezni (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A in P-glikoproteinom (P-gp; glejte poglavje 4.5), so poročali o življenjsko ogrožajočih medsebojnih delovanjih zdravil, tudi s smrtnimi primeri.

Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, pri katerih je potrebna okrepitev s farmakokinetičnim ojačevalcem, saj priporočila za odmerjanje v okviru take kombinacije niso dognana. Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati sočasno z zdravili, ki vsebujejo ritonavir, oziroma v okviru režimov, ki vsebujejo ritonavir ali kobicistat.

V nasprotju z ritonavirjem kobicistat ni induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in UGT1A1. Pri prehodu s farmakokinetičnega ojačevalca ritonavirja na kobicistat je prva dva tedna zdravljenja z zdravilom REZOLSTA potrebna previdnost, zlasti če je bilo treba med uporabo ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalca titrirati ali prilagoditi odmerke katerega od sočasno uporabljenih zdravil.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila REZOLSTA pri pediatričnih bolnikih (3 do 11 let) ni priporočljiva. Pri pediatričnih bolnikih, ki so mlajši od 3 let, se zdravila REZOLSTA ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.2 in 5.3).

Zdravilo REZOLSTA vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ker zdravilo REZOLSTA vsebuje darunavir in kobicistat, je mogoče na podlagi interakcij, ki so jih opazili z darunavirjem (v kombinaciji s kobicistatom ali z majhnimi odmerki ritonavirja) ali s kobicistatom, predvidevati interakcije, do katerih lahko pride pri uporabi zdravila REZOLSTA.

Študije medsebojnega delovanja z darunavirjem/kobicistatom, darunavirjem/ritonavirjem oziroma s kobicistatom so izvedli samo pri odraslih.

Zdravila, na katera lahko vpliva darunavir/kobicistat

Darunavir je zaviralec CYP3A, šibek zaviralec CYP2D6 in zaviralec P-gp. Kobicistat s svojim mehanizmom delovanja zavira CYP3A in je hkrati šibek zaviralec CYP2D6. Kobicistat zavira prenašalce glikoproteina-p (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3. Ni pričakovati, da bi kobicistat zaviral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ali CYP2C19. Prav tako ni pričakovati, da bi kobicistat induciral CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ali P-gp (protein, povezan z odpornostjo na več zdravil, z angleško oznako MDR1).

Sočasno odmerjanje darunavirja/kobicistata in zdravil, ki se presnavljajo predvsem s CYP3A ali jih prenašajo P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 in OATP1B3, lahko zveča sistemsko izpostavljenost tem zdravilom, to pa lahko zveča ali podaljša njihov terapevtski učinek in neželene učinke (glejte poglavje 4.3 ali spodnjo preglednico).

Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati skupaj z učinkovinami, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in pri katerih je zvečana sistemska izpostavljenost povezana z resnimi in/ali življenjsko nevarnimi neželenimi učinki (imajo nizek terapevtski indeks).

Zdravila, ki vplivajo na izpostavljenost darunavirju/kobicistatu

Darunavir in kobicistat se presnavljata z encimom CYP3A. Pri sočasni uporabi zdravil, ki inducirajo aktivnost encima CYP3A, (na primer efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin in šentjanževka) je mogoče pričakovati zvečan očistek darunavirja in kobicistata, kar zniža njuni koncentraciji v plazmi (glejte poglavje 4.3 in spodnjo preglednico interakcij).

Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z učinkovinami, ki zavirajo encim CYP3A, (npr. protiglivični azoli, kot je klotrimazol) lahko zmanjša očistek darunavirja in kobicistata in zato lahko zviša njuno koncentracijo v plazmi. Navedene interakcije so opisane v spodnji preglednici.

Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati sočasno z zdravili oziroma režimi, ki vsebujejo ritonavir ali kobicistat. Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati v kombinaciji s katero od posameznih sestavin zdravila REZOLSTA (z darunavirjem oziroma kobicistatom). Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, pri katerih je potrebna okrepitev s farmakokinetičnim ojačevalcem, saj priporočila za odmerjanje v okviru take kombinacije niso dognana.

Preglednica medsebojnega delovanja z drugimi zdravili

V spodnji preglednici so navedene pričakovane interakcije med zdravilom REZOLSTA in drugimi protiretrovirusnimi oziroma ne-protiretrovirusnimi zdravili. Navedene interakcije temeljijo na podatkih ugotovljenih interakcij z darunavirjem/ritonavirjem, darunavirjem/kobicistatom in s kobicistatom.

Interakcije darunavirja se razlikujejo, če je kot farmakokinetični ojačevalec uporabljen ritonavir ali kobicistat, zato so tudi priporočila za sočasno uporabo darunavirja z drugimi zdravili lahko različna. Če se priporočila za zdravilo REZOLSTA razlikujejo od priporočil za uporabo darunavirja, okrepljenega z majhnim odmerkom ritonavirja, je to navedeno v spodnji preglednici. Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo PREZISTA.

Seznam primerov medsebojnega delovanja med posameznimi učinkovinami v spodnji preglednici ni popoln, zato je treba za vsako zdravilo, ki se jemlje sočasno z zdravilom REZOLSTA, pregledati podatke o poti presnove, interakcijah, morebitnih tveganjih in posebnih ukrepih ob sočasni uporabi.

INTERAKCIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN PRIPOROČILA ZA ODMERJANJE		
Primeri zdravil po terapevtskih področjih	Interakcija	Priporočila glede sočasne uporabe
PROTIRETROVIRUSNA ZDRAVILA PROTI VIRUSU HIV		
<i>Zaviralci prenosa virusnega genoma s pomočjo encima integraze</i>		
dolutegravir	Glede na teoretična izhodišča ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravila REZOLSTA.	Zdravilo REZOLSTA in dolutegravir je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov.
raltegravir	Po podatkih nekaterih kliničnih študij bi lahko raltegravir povzročil zmerno znižanje koncentracije darunavirja v plazmi.	Zaenkrat ne kaže, da bi bil učinek raltegravirja na koncentracijo darunavirja v plazmi lahko klinično pomemben. Zdravilo REZOLSTA in raltegravir je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov.
<i>Nukleozidni oziroma nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze virusa HIV (NRTI)</i>		
didanozin 400 mg enkrat na dan	Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.	Zdravilo REZOLSTA in didanozin je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov. Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA je treba didanozin jemati na prazen želodec 1 uro pred odmerjanjem zdravila REZOLSTA ali 2 uri po njem (pri čemer je treba zdravilo REZOLSTA jemati s hrano).
dizoprosiltenofovirat* *študijo so izvedli z dizoprosiltenofovirat fumaratom	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo tenofovirja v plazmi. (zaviranje P-glikoproteina)	Zdravilo REZOLSTA in dizoprosiltenofovirat je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov. Pri uporabi zdravila REZOLSTA v kombinaciji s dizoprosiltenofoviratom je lahko indicirano spremljanje ledvične funkcije, zlasti pri bolnikih z že prisotno sistemsko ledvično boleznijo in pri bolnikih, ki jemljejo nefrotoksična zdravila.
emtricitabin/tenofoviralafenamid	tenofoviralafenamid ↔ tenofovir ↑	Priporočeni odmerek emtricitabina/tenofoviralafenami da v kombinaciji z zdravilom REZOLSTA je 200 mg/10 mg enkrat na dan.
abakavir emtricitabin lamivudin stavudin zidovudin	Glede na drugačno pot izločanja drugih NRTI (kot so emtricitabin, lamivudin, stavudin in zidovudin), ki se izločajo predvsem skozi ledvice, in glede na to, da presnova abakavirja ne poteka z encimi CYP, ni pričakovati interakcij med navedenimi učinkovinami in zdravilom REZOLSTA.	Zdravilo REZOLSTA in te NRTI je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov.

<i>Ne-nukleozidni oziroma ne-nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze virusa HIV (NNRTI)</i>		
efavirenz	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da efavirenz znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in efavirenta ni priporočljiva. To priporočilo se razlikuje od priporočila za darunavir, okrepljen z ritonavirjem. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila darunavir.
etravirin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da etravirin znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in etravirina ni priporočljiva. To priporočilo se razlikuje od priporočila za darunavir, okrepljen z ritonavirjem. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila darunavir.
nevirapin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da nevirapin znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A) Prav tako je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo nevirapina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in nevirapina ni priporočljiva. To priporočilo se razlikuje od priporočila za darunavir, okrepljen z ritonavirjem. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila darunavir.
rilpivirin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo rilpivirina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Zdravilo REZOLSTA in rilpivirin je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov, saj pričakovano zvišanje koncentracije rilpivirina ne velja za klinično pomembno.
ANTAGONISTI CCR5		
maravirok 150 mg dvakrat na dan	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo maraviroka v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA je priporočeni odmerek maraviroka 150 mg dvakrat na dan. Za več podatkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za maravirok.
alfuzosin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo alfuzosina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in alfuzosina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANESTETIKI		
alfentanil	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zveča plazemsko koncentracijo alfentanila.	Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA bo morda treba zmanjšati odmerek alfentanila. Bolnika je treba spremljati zaradi tveganja za dolgotrajno ali zakasnjeno depresijo dihanja.
ANTACIDI		
aluminijev/magnezijev hidroksid kalcijev karbonat	Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.	Zdravilo REZOLSTA in antacide je mogoče uporabljati sočasno brez prilagajanja odmerkov.

ANTIARITMIKI/ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE ANGINE PEKTORIS		
dizopiramid flekainid lidokain (sistemski) meksiletin propafenon amjodaron bepriidil dronedaron ivabradin kinidin ranolazin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih antiaritmikov v plazmi. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA je potrebna previdnost, priporočljivo je spremljanje terapevtskih koncentracij navedenih antiaritmikov, če je na voljo. Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z amjodaronom, bepriidilom, dronedaronom, ivabradinom, kinidinom ali ranolazinom je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
digoksin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo digoksina v plazmi. (zaviranje P-glikoproteina)	Priporočljivo je, da bolniki, ki sočasno jemljejo zdravilo REZOLSTA, na začetku prejemajo najnižji možen odmerek digoksina. Odmerek digoksina je treba pazljivo titrirati do želenega kliničnega učinka in pri tem spremljati celoten klinični status bolnika.
ANTIBIOTIKI		
klaritromicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da klaritromicin zvišuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (zaviranje CYP3A) Po sočasnem odmerjanju zdravila REZOLSTA se lahko koncentracija klaritromicina zviša. (zaviranje CYP3A)	Pri uporabi klaritromicina v kombinaciji z zdravilom REZOLSTA je potrebna previdnost. Podatke o priporočenem odmerku klaritromicina pri bolnikih z okvaro ledvic je treba poiskati v Povzetku glavnih značilnosti zdravila za klaritromicin.
ANTIKOAGULANTI/ZAVIRALCI AGREGACIJE TROMBOCITOV		
apiksaban rivaroksaban	Glede na teoretična izhodišča sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z dabigatranom ali tikagrelorjem lahko zveča njihove koncentracije. (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z neposrednimi peroralnimi antikoagulanti (DOAC – direct oral anticoagulant), ki se presnavljajo s CYP3A4 in jih prenaša P-gp, ni priporočljiva, saj lahko poveča tveganje za krvavitve.

dabigatran eteksilat edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): <u>darunavir/kobicistat enkratni odmerek 800/150 mg:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Pri sočasni uporabi DOAC, ki jih prenaša P-gp in se ne presnavljajo s CYP3A4, vključno z dabigatran eteksilatom in edoksabanom, in zdravila REZOLSTA je potrebno klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka.
tikagrelor	Glede na teoretična izhodišča sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in tikagrelorja lahko zveča koncentracije tikagrelorja. (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in tikagrelorja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klopidogrel	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in klopidogrela, zniža plazemske koncentracije aktivnega presnovka klopidogrela, kar lahko zmanjša antitrombotično aktivnost klopidogrela.	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in klopidogrela ni priporočljiva. Priporočljiva je uporaba drugih zaviralcev agregacije trombocitov, na katere ne vpliva zaviranje ali indukcija CYP (npr. prasugrel) (glejte poglavje 4.3).
varfarin	Glede na teoretična izhodišča bi lahko zdravilo REZOLSTA vplivalo na koncentracijo varfarina v plazmi.	Pri sočasni uporabi varfarina in zdravila REZOLSTA je priporočljivo spremljanje internacionalnega normaliziranega razmerja (INR).
ANTIKONVULZIVI		
karbamazepin fenobarbital fenitoin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da navedeni antikonvulzivi znižujejo koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in navedenih antikonvulzivov je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
klonazepam	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracije klonazepama. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA in klonazepama je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.
ANTIDEPRESIVI		
zdravila rastlinskega izvora šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da šentjanževka zmanjša plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata. (indukcija CYP3A)	Sočasna uporaba šentjanževke in zdravila REZOLSTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
paroksetin sertralin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zveča plazemske koncentracije antidepresivov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A) Podatki za darunavir, okrepljen z ritonavirjem, so kazali, da se koncentracije antidepresivov zmanjšajo (mehanizem ni znan), kar je lahko povezano z ritonavirjem.	Če je navedene antidepresive treba uporabljati skupaj z zdravilom REZOLSTA, je priporočljivo klinično spremljanje. Morda bo treba prilagoditi odmerek antidepresiva.

amitriptilin desipramin imipramin nortriptilin trazodon	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih antidepresivov v plazmi. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	
ANTIDIABETIKI		
metformin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo metformina v plazmi. (zaviranje prenašalca MATE1)	Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo REZOLSTA, je priporočljivo skrbno spremljanje bolnika in prilagajanje odmerka metformina.
ANTIEMETIKI		
domperidon	Niso preučevali.	Sočasna uporaba domperidona in zdravila REZOLSTA je kontraindicirana
ANTIMIKOTIKI		
klotrimazol flukonazol itakonazol izavukonazol posakonazol vorikonazol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih antimikotikov v plazmi. Antimikotiki lahko zvečajo plazemske koncentracije darunavirja in/ali kobicistata. (zaviranje CYP3A in/ali zaviranje P-gp) Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA se koncentracije vorikonazola lahko zvečajo ali zmanjšajo.	Potrebna je previdnost. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnika. Če je potrebna sočasna uporaba, dnevni odmerek itakonazola ne sme presegati 200 mg. Vorikonazola se ne sme uporabljati v kombinaciji z zdravilom REZOLSTA, razen če ocena razmerja med koristmi in tveganji upravičuje sočasno uporabo obeh zdravil.
ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE PROTINA		
kolhicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo kolhicina v plazmi. (zaviranje CYP3A in/ali P-glikoproteina)	Če bolniki, ki imajo normalno ledvično in jetrno funkcijo, potrebujejo zdravilo REZOLSTA, je priporočljivo znižanje odmerka kolhicina ali prekinitev zdravljenja z njim. Pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter je uporaba kombinacije kolhicina in zdravila REZOLSTA kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTIMALARIKI		
artemeter/ lumefantrin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo lumefantrina v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Zdravilo REZOLSTA in artemeter/lumefantrin je mogoče uporabljati brez prilagajanja odmerkov, vendar je zaradi zvečane izpostavljenosti lumefantrinu pri uporabi kombinacije obeh zdravil potrebna previdnost.
UČINKOVINE Z DELOVANJEM PROTI MIKOBakterIJAM		
rifampicin	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da rifampicin znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)	Uporaba kombinacije rifampicina in zdravila REZOLSTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

<p>rifabutin rifapentin</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da navedeni učinkovini proti mikobakterijam znižujeta koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z rifabutinom oziroma rifapentinom ni priporočljiva. Če je treba navedeni učinkovini uporabljati v takšni kombinaciji, je priporočeni odmerek rifabutina 150 mg trikrat na teden na določene dni v tednu (na primer na ponedeljek-sredo-petek). Bolnika je treba spremljati glede pojava neželenih učinkov rifabutina, med drugim nevtropenije in uveitisa, ker je mogoče pričakovati zvečano izpostavljenost rifabutinu. Nadaljnega zniževanja odmerkov rifabutina niso proučevali. Treba je podariti, da dvakrat tedensko odmerjanje po 150 mg morda ne zagotavlja optimalne izpostavljenosti rifabutinu, kar lahko zveča tveganje za rezistenco na rifamicin in neuspeh zdravljenja. Pri zdravljenju tuberkuloze pri bolnikih, okuženih s HIV, je treba upoštevati uradne smernice.</p> <p>To priporočilo se razlikuje od priporočila za darunavir, okrepljen z ritonavirjem. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila darunavir.</p>
<p>ZDRAVILA PROTI RAKU</p>		
<p>dasatinib nilotinib vinblastin vinkristin</p> <p>everolimus irinotekan</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih zdravil proti raku v plazmi. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA lahko pride do zvišanja koncentracije navedenih zdravil v plazmi, kar lahko zveča možnost za neželene dogodke, ki se običajno pojavljajo pri uporabi teh zdravil proti raku. Pri uporabi zdravila REZOLSTA v kombinaciji s katerim od navedenih zdravil proti raku je potrebna previdnost.</p> <p>Sočasna uporaba everolimusa ali irinotekana z zdravilom REZOLSTA ni priporočljiva.</p>
<p>ANTIPSIHOTIKI/NEVROLEPTIKI</p>		
<p>perfenazin risperidon tioridazin</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih nevroleptikov v plazmi. (zaviranje CYP3A, CYP2D6 in/ali P-gp)</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA s perfenazinom, risperidonom ali tioridazinom je priporočljivo klinično spremljanje bolnika. Po začetku sočasne uporabe zdravila REZOLSTA in navedenih nevroleptikov je treba razmisliti o znižanju odmerka nevroleptika.</p>

lurazidon pimozid sertindol kvetiapin		Uporaba kombinacije zdravil lurazidona, pimozida, kvetiapina oziroma sertindola z zdravilom REZOLSTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV β		
karvedilol metoprolol timolol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih antagonistov adrenergičnih receptorjev beta v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta je priporočljivo klinično spremljanje bolnika, treba pa je razmisliti tudi o znižanju odmerka antagonista adrenergičnih receptorjev beta.
ZAVIRALCI KALCIJEVIH KANALČKOV		
amlodipin diltiazem felodipin nikardipin nifedipin verapamil	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih zaviralcev kalcijevih kanalčkov v plazmi. (zaviranje CYP3A in/ali CYP2D6)	Pri sočasni uporabi navedenih zdravil in zdravila REZOLSTA je priporočljivo klinično spremljanje terapevtskih in neželenih učinkov.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi, ki se primarno presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A (vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom).	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje plazemske koncentracije navedenih kortikosteroidov (zaviranje CYP3A).	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in kortikosteroidov (vse poti uporabe), ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A lahko poveča tveganje za razvoj sistemskih kortikosteroidnih učinkov, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvičnih žlez. Sočasna uporaba s kortikosteroidi, ki se presnavljajo s pomočjo encimov CYP3A, se ne priporoča, razen kadar možne koristi za bolnika pretehtajo tveganje. V tem primeru je treba bolnike spremljati glede pojava sistemskih kortikosteroidnih učinkov. O uporabi drugih kortikosteroidov, ki so manj odvisni od presnove s CYP3A, npr. beklometazon, pa je treba razmisliti, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju.
deksametazon (sistemska oblika)	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da sistemski deksametazon znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A)	Pri uporabi sistemaškega deksametazona v kombinaciji z zdravilom REZOLSTA je potrebna previdnost.

ANTAGONISTI ENDOTELINSKIH RECEPTORJEV		
bosentan	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da bosentan znižuje koncentracijo darunavirja in/ali kobicistata v plazmi. (indukcija CYP3A) Prav tako je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo bosentana v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in bosentana ni priporočljiva.
PROTIVIRUSNA ZDRAVILA Z NEPOSREDNIM DELOVANJEM NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
Zaviralci serinske proteaze NS3 4A		
elbasvir/grazoprevir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zveča izpostavljenost grazoprevirju. (zaviranje OATP1B in CYP3A)	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in kombinacije zdravil elbasvir/grazoprevir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
glekaprevir/pibrentasvir	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da lahko zdravilo PREZISTA zveča izpostavljenost glekaprevirju in pibrentasvirju. (zaviranje P-gp, BCRP in/ali OATP1B1/3)	Sočasna uporaba zdravila PREZISTA in kombinacije učinkovin glekaprevir/pibrentasvir ni priporočljiva.
ZAVIRALCI REDUKTAZE HMG-COA		
atorvastatin fluvastatin pitavastatin pravastatin rosuvastatin	atorvastatin (10 mg enkrat na dan): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND rosuvastatin (10 mg enkrat na dan): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo fluvastatina, pitavastatina, lovastatina in simvastatina v plazmi. (zaviranje CYP3A in/ali transporta učinkovin)	Sočasna uporaba katerega od zaviralcev reduktaze HMG-CoA in zdravila REZOLSTA lahko zveča koncentracijo učinkovine za zmanjševanje koncentracije lipidov, kar lahko povzroči neželene dogodke, kot je miopatija. Pri bolniku, ki mora jemati katerega od zaviralcev reduktaze HMG-CoA sočasno z zdravilom REZOLSTA, je priporočljivo začeti z najmanjšim odmerkom in ga titrirati do želenega kliničnega učinka ter pri tem spremljati bolnika glede varnosti.
lovastatin simvastatin		Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA z lovastatinom oziroma simvastatinom je kontraindicirana. (glejte poglavje 4.3).
DRUGA ZDRAVILA Z VPLIVOM NA MAŠČOBE		
lomitapid	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA, kadar je sočasno uporabljeno z lomitapidom zviša izpostavljenost lomitapidu. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
ANTAGONISTI HISTAMINSKIH RECEPTORJEV H₂		
cimetidin famotidin nizatidin ranitidin	Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.	Zdravilo REZOLSTA je mogoče uporabljati sočasno z antagonisti histaminskih receptorjev H ₂ brez prilagajanja odmerkov.

IMUNOSUPRESIVI		
ciklosporin sirolimus takrolimus everolimus	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih imunosupresivov v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Pri sočasni uporabi je treba spremljati terapevtske koncentracije imunosupresiva. Sočasna uporaba everolimusa in zdravila REZOLSTA ni priporočljiva.
INHALACIJSKI AGONISTI ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV BETA		
salmeterol	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo salmeterola v plazmi. (zaviranje CYP3A)	Sočasna uporaba salmeterola in zdravila REZOLSTA ni priporočljiva. Uporaba kombinacije obeh učinkovin lahko zveča tveganje za kardiovaskularne neželene dogodke salmeterola, vključno s podaljšanjem intervala QT, palpitacijami in sinusno tahikardijo.
NARKOTIČNI ANALGETIKI/ZDRAVLJENJE ODVISNOSTI OD OPIOIDOV		
buprenorfin/nalokson	Glede na teoretična izhodišča lahko zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo buprenorfina in/ali norbuprenorfina v plazmi.	Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA prilagajanje odmerkov buprenorfina ni vedno potrebno, priporočljivo pa je skrbno klinično spremljanje bolnika glede znakov toksičnega delovanja opiatov.
metadon	Glede na teoretična izhodišča lahko zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo metadona v plazmi. Pri uporabi z ritonavirjem okrepljenega darunavirja so opazili majhno zmanjšanje plazemskih koncentracij metadona. Za dodatne podatke glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir.	Ob uvedbi sočasne uporabe zdravila REZOLSTA ni pričakovati, da bi bilo treba prilagajati odmerjanje metadona. Priporočljivo je klinično spremljanje, saj je pri nekaterih bolnikih treba prilagoditi vzdrževalni odmerek.
fentanil oksikodon tramadol	Glede na teoretična izhodišča lahko zdravilo REZOLSTA zvišuje plazemske koncentracije navedenih analgetikov. (zaviranje CYP2D6 in/ali CYP3A)	Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA z navedenimi analgetiki je priporočljivo klinično spremljanje bolnika.

KONTRACEPTIVI Z ESTROGENOM		
drospirenon (3 mg enkrat na dan)	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C _{max} ↑ 15% drospirenon C _{min} ND	<p>Pri sočasni uporabi estrogenskih kontraceptivov in zdravila REZOLSTA je priporočljiva uporaba alternativnih ali dodatnih kontracepcijskih metod.</p> <p>Pri bolnikih, ki uporabljajo estrogene za nadomestno hormonsko zdravljenje, je treba spremljati znake pomanjkanja estrogenov.</p> <p>Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA z zdravili, ki vsebujejo drospirenon, je priporočljivo klinično spremljanje bolnika zaradi možne hiperkaliemije.</p>
etinilestradiol (0,02 mg enkrat na dan)	etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C _{max} ↓ 14% etinilestradiol C _{min} ND	
noretisteron	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, vpliv zdravila REZOLSTA na plazemske koncentracije noretisterona. (zaviranje CYP3A, indukcija UDP-glukuronoziltransferaze (UGT)/sulfotransferaze (SULT))	
ANTAGONISTI OPIOIDNIH RECEPTORJEV		
naloksegol	Niso preučevali.	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in naloksegola je kontraindicirana.
ZAVIRALCI FOSFODIESTRAZE TIPA 5 (PDE-5)		
za zdravljenje erektilne disfunkcije sildenafil tadalafil vardenafil	Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih zaviralcev PDE-5 v plazmi. (zaviranje CYP3A)	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA in zaviralcev PDE-5 za zdravljenje erektilne disfunkcije je potrebna previdnost. Če je indicirana sočasna uporaba zdravila REZOLSTA s sildenafilom, vardenafilom ali tadalafilom, je priporočljivo naslednje odmerjanje: sildenafil v enkratnem odmerku, ki ne presega 25 mg v 48 urah, vardenafil v enkratnem odmerku, ki ne presega 2,5 mg v 72 urah, in tadalafil v enkratnem odmerku, ki ne presega 10 mg v 72 urah.</p> <p>Kombinacija avanafila in zdravila REZOLSTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
avanafil		

<p>za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije sildenafil tadalafil</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih zaviralcev PDE-5 v plazmi. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi z zdravilom REZOLSTA še niso določili varnega in učinkovitega odmerka sildenafilu za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Pri taki uporabi obstaja zvečana možnost za neželene dogodke v povezavi s sildenafilom (kar vključuje motnje vida, hipotenzijo, podaljšano erekcijo in sinkopo), zato je sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in sildenafilu, kadar ga bolnik prejema za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p> <p>Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in tadalafila za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije ni priporočljiva.</p>
ZAVIRALCI PROTONSKE ČRPALKE		
<p>dekslansoprazol esomeprazol lansoprazol omeprazol pantoprazol rabeprazol</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča mehanističnih interakcij ni pričakovati.</p>	<p>Zdravilo REZOLSTA je mogoče uporabljati sočasno z zaviralci protonske črpalke brez prilagajanja odmerkov.</p>
POMIRJEVALA/USPAVALA		
<p>buspiron klorazepat diazepam estazolam flurazepam midazolam (parenteralna oblika) zolpidem</p> <p>midazolam (peroralna oblika) triazolam</p>	<p>Glede na teoretična izhodišča je mogoče pričakovati, da zdravilo REZOLSTA zvišuje koncentracijo navedenih pomirjeval/uspaval v plazmi. (zaviranje CYP3A)</p>	<p>Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA z navedenimi pomirjevali/uspavali je priporočljivo klinično spremljanje bolnika, treba je razmisliti tudi o zmanjšanju odmerka pomirjevala oziroma uspavala.</p> <p>Pri sočasni uporabi zdravila REZOLSTA in parenteralne oblike midazolama je potrebna previdnost.</p> <p>Če je treba zdravilo REZOLSTA uporabljati sočasno s parenteralno obliko midazolama, ju je treba odmerjati na oddelku intenzivne terapije ali v podobni enoti, tako da je poskrbljeno za skrbno spremljanje bolnika in ustrezno zdravljenje v primeru depresije dihanja in/ali dolgotrajne sedacije. Razmisliti je treba o prilagoditvi odmerka midazolama, zlasti če mora bolnik prejeti več kot en odmerek midazolama.</p> <p>Sočasna uporaba peroralnega midazolama oziroma triazolama z zdravilom REZOLSTA je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>

ZDRAVLJENJE PREZGODNJE EJAKULACIJE		
dapoksetin	Niso preučevali.	Sočasna uporaba zdravila REZOLSTA in dapoksetina je kontraindicirana.
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SEČIL		
fesoterodin solifenacin	Niso preučevali.	Zdravilo je treba uporabljati previdno. Spremljati je treba neželene učinke fesoteradina ali solifenacina. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka fesoterodina ali solifenacina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij z darunavirjem oziroma kobicistatom. Študije na živalih ne kažejo neposrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje s kombinacijo darunavir/kobicistat 800/150 mg med nosečnostjo zmanjša izpostavljenost darunavirju (glejte poglavje 5.2), kar je lahko povezano s povečanim tveganjem za neuspešnost zdravljenja in s povečanim tveganjem za prenos virusa HIV na otroka. Zato se zdravljenja z zdravilom REZOLSTA ne sme uvesti med nosečnostjo, pri ženskah, ki med zdravljenjem z zdravilom REZOLSTA zanosijo, pa je treba razmisliti o prehodu na drug režim zdravljenja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Ni znano, ali se darunavir oziroma kobicistat izločata v materino mleko. Študije na podganah so pokazale, da se darunavir izloča v mleko in pri velikih koncentracijah (1000 mg/kg/dan) povzroča toksične učinke pri potomcih. Študije na živalih so pokazale, da se kobicistat izloča v mleko. Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenčkih je treba ženskam naročiti, naj ne dojijo, če jemljejo zdravilo REZOLSTA.

Da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka, je priporočljivo, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo.

Plodnost

O učinkih darunavirja oziroma kobicistata na plodnost pri ljudeh ni podatkov. Pri živalih nista vplivala na parjenje oziroma plodnost (glejte poglavje 5.3). Glede na podatke iz študij na živalih pri uporabi zdravila REZOLSTA ni pričakovati vpliva na parjenje oziroma plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo REZOLSTA ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem s shemami, ki so vključevale odmerjanje darunavirja s kobicistatom, poročali o omotici. To je treba upoštevati pri oceni bolnikove sposobnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Celoten profil varnostnih lastnosti zdravila REZOLSTA temelji na razpoložljivih podatkih iz kliničnih študij z uporabo darunavirja, okrepljenega bodisi s kobicistatom ali z ritonavirjem, oziroma z uporabo kobicistata in iz podatkov o uporabi darunavirja/ritonavirja po prihodu zdravil na trg.

Ker zdravilo REZOLSTA vsebuje darunavir in kobicistat, je pri uporabi mogoče pričakovati neželene učinke vsake od obeh posameznih sestavin.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali po združenih podatkih iz klinične študije faze III z oznako GS-US-216-130 in podatkih skupine z zdravilom REZOLSTA iz študije faze III z oznako TMC114FD2HTX3001, so bili diareja (23%), navzea (17%), izpuščaj (13%) in glavobol (10%). Resni neželeni učinki so bili sladkorna bolezen, preobčutljivost (na zdravilo), vnetni sindrom imunske obnove, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom in bruhanje. Vsi resni neželeni učinki so se pojavili pri enem preiskovancu (0,1%), z izjemo izpuščaja, ki se je pojavil pri 4 preiskovancih (0,6%).

V okviru programa kliničnih študij z darunavirjem/ritonavirjem in spontanih poročilih so najpogosteje poročali o diareji, navzei, izpuščaju, glavobolu in bruhanju. Najpogostejši resni neželeni učinki so akutna ledvična odpoved, miokardni infarkt, vnetni sindrom imunske obnove, trombocitopenija, osteonekroza, diareja, hepatitis in zvišana telesna temperatura.

Pri analizi podatkov po 96 tednih zdravljenja je bila varnost darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, podobna kot varnost darunavirja/ritonavirja 600/100 mg dvakrat na dan pri bolnikih, ki so se že zdravili s protiretrovirusnimi zdravili. Izjema je navzea, ki se pogosteje pojavlja pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili. Poročali so predvsem o blagi navzei.

Povzetek neželenih učinkov zdravila v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih (OS) in po kategoriji pogostnosti. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki darunavirja/kobicistata pri odraslih bolnikih

Organski sistem po MedRA Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti	preobčutljivost (na zdravilo)
občasni	vnetni sindrom imunske obnove
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
pogost	anoreksija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
občasni	sladkorna bolezen, dislipidemija, hiperglikemija, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	nenavadne sanje
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	glavobol
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	diareja, navzea
pogosti	bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjen trebuh, dispepsija, flatulenca
občasni	akutni pankreatitis, zvišane koncentracije encimov trebušne slinavke

<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti	zvišane vrednosti jetrnih encimov
občasni	hepatitis*, citolitični hepatitis*
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
zelo pogosti	izpuščaj (vključno z makularnim, makulopapularnim, eritematoznim, pruritičnim, generaliziranim izpuščajem in alergijskim dermatitisom)
pogosti	srbenje
občasni	Stevens-Johnsonov sindrom [#] , angioedem, urtikarija
redki	reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi*
neznana pogostnost	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza*
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti	mialgija
občasni	osteonekroza*
<i>Bolezni sečil</i>	
redki	kristalna nefropatija* [§]
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni	ginekomastija*
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	utrujenost, astenija
<i>Preiskave</i>	
pogosti	zvišana vrednost kreatinina v krvi

* V kliničnih preskušanjih darunavirja/kobicistata o teh neželenih učinkih niso poročali, vendar so jih opazili pri zdravljenju s kombinacijo darunavir/ritonavir in so pričakovani tudi pri uporabi kombinacije darunavir/kobicistat.

[#] Če bi upoštevali tudi podatke kliničnih študij s kombinacijo darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid, bi bila pogostnost pojavljanja Stevens-Johnsonovega sindroma redka (pri 1 od 2551 preiskovancev), kar se ujema s podatki v programu kliničnih študij z darunavirjem/ritonavirjem (glejte Hude kožne reakcije v poglavju 4.4).

[§] Neželeni učinek je bil ugotovljen v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila. V skladu z navodili za Povzetek glavnih značilnosti zdravila (revizija 2, september 2009) so pogostnost tega neželenega učinka v okviru spremljanja v obdobju trženja zdravila ugotavljali s pomočjo "pravila trikratnika" ("Rule of 3").

Opis izbranih neželenih učinkov

Izpuščaj

V kliničnih preskušanjih z darunavirjem/ritonavirjem oziroma z darunavirjem/kobicistatom je bil izpuščaj večinoma blag do zmeren. Najpogosteje se je pojavljal v prvih štirih tednih zdravljenja in ob nadaljevanju zdravljenja izzvenel (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz študije z eno samo skupino preiskovancev, v kateri so preskušali darunavir 800 mg enkrat na dan v kombinaciji s kobicistatom 150 mg enkrat na dan in druga protiretrovirusna zdravila, ter podatki ene študijske skupine v študiji, v kateri so bolnikom odmerjali zdravilo REZOLSTA v odmerku 800/150 mg enkrat na dan in druga protiretrovirusna zdravila, kažejo, da je 1,9% bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi izpuščaja.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Mišično-skeletni neželeni učinki

Pri uporabi zaviralcev proteaze virusa HIV, še posebej pri kombiniranju z NRTI, so poročali o zvišanih vrednostih CPK, mialgiji, miozitisu in redko rabdomiolizi.

Poročali so o primerih osteonekroze, še posebej pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombinirani protiretrovirusni terapiji (CART). Pogostnost osteonekroze ni znana (glejte poglavje 4.4).

Vnetni sindrom imunske obnove

Pri bolnikih okuženih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročali so tudi o avtoimunskih boleznih (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis), vendar je čas do njihovega pojava bolj raznolik in se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve pri hemofilikih

Obstajajo poročila o zvečanju spontanih krvavitev pri bolnikih s hemofilijo, ki prejemajo zaviralce retrovirusnih proteaz (glejte poglavje 4.4).

Zmanjšanje ocenjenega očistka kreatinina

Pokazalo se je, da kobicistat zmanjšuje ocenjeni očistek kreatinina zaradi zaviranja tubulne sekrecije kreatinina v ledvicah. Zvišanje koncentracije kreatinina v serumu zaradi zaviralnega učinka kobicistata večinoma ne preseže 0,4 mg/dl.

Vpliv kobicistata na koncentracijo kreatinina v serumu so proučevali v študiji faze I pri osebah z normalno ledvično funkcijo (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) ≥ 80 ml/min, n = 12) in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (eGFR: 50-79 ml/min, n = 18). Spremembo hitrosti ocenjene glomerulne filtracije po Cockcroft-Gaultovi metodi (eGFR_{CG}) od izhodišča so opazovali v roku 7 dni po začetku zdravljenja s kobicistatom 150 mg pri osebah z normalno ledvično funkcijo ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) in pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Navedeno zmanjšanje vrednosti eGFR_{CG} je izzvenelo po prekinutvi zdravljenja s kobicistatom in ni vplivalo na dejansko hitrost glomerulne filtracije, kar so ugotovili z opazovanjem očistka sredstva za preiskave joheksola.

V študiji faze III z eno samo skupino preiskovancev (GS-US-216-0130) so po 2 tednih zdravljenja opazili zmanjšanje vrednosti eGFR_{CG}, ki pa je nato ostala stabilna do konca 48. tedna. Povprečna sprememba vrednosti eGFR_{CG} od izhodišča je po 2 tednih znašala $-9,6$ ml/min in po 48 tednih prav tako $-9,6$ ml/min. V študijski skupini z zdravilom REZOLSTA v študiji faze III z oznako TMC114FD2HTX3001 je bila povprečna sprememba vrednosti eGFR_{CG} od izhodišča po 48 tednih $-11,1$ ml/min in povprečna sprememba vrednosti eGFR_{cystatin C} od izhodišča po 48 tednih $+2,9$ ml/min/1,73 m².

Za več podatkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za kobicistat.

Pediatrična populacija

Varnost uporabe učinkovin v zdravilu REZOLSTA so ocenjevali pri mladostnikih, ki so bili stari od 12 do 18 let in so imeli telesno maso najmanj 40 kg, in sicer so varnost uporabe darunavirja s kobicistatom ocenjevali v klinični študiji GS-US-216-0128 (z bolniki, ki so bili že zdravljeni in pri katerih je prišlo do virološke supresije, N = 7). Pri analizi varnostnih podatkov iz te študije z adolescentnimi bolniki niso odkrili nobenih novih tveganj glede varnosti v primerjavi z že znanim varnostnim profilom darunavirja in kobicistata pri odraslih bolnikih.

Druge posebne populacije

Bolniki, sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C

O uporabi zdravila REZOLSTA pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali virusom hepatitisa C je na voljo le malo podatkov. Med 1968 bolniki, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili in so prejeli darunavir skupaj z ritonavirjem (600/100 mg dvakrat na dan), jih je bilo 236 okuženih tudi s hepatitisom B ali C. Pri bolnikih s sočasno okužbo je povišanje koncentracij jetrnih transaminaz bolj verjetno (pred zdravljenjem in kot posledica zdravljenja) kot pri bolnikih, ki nimajo kroničnega virusnega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem zdravila REZOLSTA oziroma darunavirja v kombinaciji s kobicistatom pri ljudeh so omejene. Zdravim prostovoljcem so dajali enkratne odmerke do 3200 mg peroralne raztopine samega darunavirja in do 1600 mg darunavirja v tabletah v kombinaciji z ritonavirjem brez kakršnihkoli škodljivih simptomatičnih učinkov.

Za preveliko odmerjanje zdravila REZOLSTA ni specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila REZOLSTA sestoji iz splošnih podpornih ukrepov, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Ker sta darunavir in kobicistat v velikem odstotku vezana na beljakovine, je malo verjetno, da bi lahko s hemodializo odstranili pomembno količino obeh učinkovin.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR14

Mehanizem delovanja

Darunavir je zaviralec dimerizacije in katalitične aktivnosti proteaze HIV-1 (K_D 4,5 x 10⁻¹² M). Selektivno zavira cepljenje poliproteinov Gag-Pol, ki jih kodira virus HIV v z virusom okuženih celicah, in tako preprečuje nastajanje zrelih infektivnih virusnih delcev.

Kobicistat je zaviralec encimskega mehanizma citokromov P450 poddružine CYP3A. Zaviranje presnove preko CYP3A s kobicistatom zveča sistemsko izpostavljenost substratom CYP3A, kot je darunavir, ki ima sicer zaradi presnove, odvisne od CYP3A, omejeno biološko uporabnost in krajši razpolovni čas.

Protivirusno delovanje *in vitro*

Darunavir je pokazal učinkovitost proti laboratorijskim sevom in kliničnim izolatom HIV-1 ter proti laboratorijskim sevom HIV-2 v akutno okuženih celičnih linijah T celic, človeških mononuklearnih celicah iz periferne krvi in človeških monocitih/makrofagih z medianimi vrednostmi EC₅₀ v razponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir je pokazal protivirusno delovanje *in vitro* proti širokemu razponu primarnih izolatov HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) in skupine O, z vrednostmi EC₅₀ od < 0,1 do 4,3 nM.

Te vrednosti EC₅₀ so precej nižje od 50% razpona koncentracij, ki so toksične za celice - od 87 µM do > 100 µM.

Kobicistat nima zaznavne aktivnosti proti virusu HIV-1 in ne deluje antagonistično na protivirusne učinke darunavirja.

Odpornost

In vitro selekcija virusa, odpornega na darunavir, iz divjega tipa HIV-1 je bila dolgotrajna (> 3 leta). Selekcionirani virusi niso mogli rasti pri koncentracijah darunavirja nad 400 nM. Virusi, selekcionirani v teh pogojih, z zmanjšano občutljivostjo na darunavir (razpon: 23 do 50-krat), so imeli 2 do 4 substitucije aminokislin v genu za proteazo. Zmanjšane občutljivosti na darunavir pri virusih, ki so se v poskusu selekcioniranja pojavljali na novo, ni mogoče pojasniti s pojavljanjem navedenih mutacij v genu za proteazo.

Nosilec profila odpornosti pri zdravlju REZOLSTA je darunavir. S kobicistatom ni mogoče selekcionirati virusov HIV z mutacijami, ki so odgovorne za odpornost, saj kobicistat ne deluje protivirusno. Profil odpornosti na zdravilo REZOLSTA so ugotavljali z dvema študijama faze III, v katerih so uporabljali darunavir/ritonavir pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja (študija ARTEMIS) oziroma pri bolnikih, ki so se zdravili že prej (študija ODIN). Uporabili so tudi podatke iz analize po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130 pri bolnikih brez predhodnega zdravljenja in bolnikih, ki so se zdravili že prej.

Nizko stopnjo pojavljanja odpornih virusov HIV-1 so opažali pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli protiretrovirusnih zdravil in so prvič prejeli zdravilo REZOLSTA oziroma darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili, in pri bolnikih, ki so že prej prejeli protiretrovirusna zdravila in še niso izkazovali mutacij za odpornost na darunavir ter so prejeli zdravilo REZOLSTA oziroma darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. V spodnji preglednici je prikazana pogostnost pojavljanja mutacij v genu za proteazo virusa HIV-1 in izgube občutljivosti na zaviralce proteaze virusa HIV pri bolnikih z virološkim neuspehom zdravljenja ob določenem času opazovanja v študijah GS-US-216-130, ARTEMIS in ODIN.

	GS-US-216-0130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	predhodno nezdravljeni darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan n = 295	predhodno zdravljeni darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan n = 18	predhodno nezdravljeni darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	predhodno zdravljeni darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 294	predhodno zdravljeni darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan n = 296
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja in podatki o genotipu, ki omogoča razvoj mutacij ^c ob času opazovanja, n/N					
primarne (poglavitne) mutacije za odpornost na zaviralce proteaz	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
mutacije za odpornost na zaviralce proteaz	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Število preiskovancev z virološkim neuspehom zdravljenja in fenotipskimi podatki, ki kažejo na izgubo občutljivosti na zaviralce proteaz ob času opazovanja v primerjavi z izhodiščnim stanjem ^d , n/N					
zaviralci proteaze virusa 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
sakvinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

- ^a Virološki neuspeh zdravljenja (izbran za testiranje odpornosti) je bil opredeljen kot: brez supresije: zmanjšanje koncentracije HIV-1 RNK za $< 1 \log_{10}$ od izhodišča in ≥ 50 kopij/ml po 8 tednih zdravljenja, potrjeno pri naslednjem obisku; povratni učinek: koncentracija HIV-1 RNK < 50 kopij/ml s kasnejšim potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNK na ≥ 400 kopij/ml ali s potrjenim zvišanjem koncentracije HIV-1 RNK za $> 1 \log_{10}$ od najnižje vrednosti; prekinitve s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 400 kopij/ml pri zadnjem obisku
- ^b virološki neuspeh zdravljenja po algoritmu TLOVR, pri čemer so cenzurirani podatki bolnikov, pri katerih ni prišlo do virološkega neuspeha (koncentracija HIV-1 RNK > 50 kopij/ml) (TLOVR = čas do izgube virološkega odziva, angl. time-to-loss of virologic response)
- ^c po seznamih IAS-USA (International AIDS Society–USA)
- ^d v študiji GS-US-216-130 ni bilo na voljo podatkov o izhodiščnem stanju fenotipa

Navzkrižna odpornost

V preskušanju GS-US-216-130 pri primerih virološkega neuspeha zdravljenja niso opažali navzkrižne odpornosti na druge zaviralce proteaze virusa HIV. Za podatke iz študij ARTEMIS in ODIN glejte zgornjo preglednico.

Klinični rezultati

Sestavina, ki je v zdravilu REZOLSTA odgovorna za protiretrovirusno delovanje, je darunavir. Aktivnost kobicistata kot farmakokinetičnega ojačevalca darunavirja so dokazali v farmakokinetičnih študijah. V teh farmakokinetičnih študijah se je s kobicistatom 150 mg okrepljena izpostavljenost darunavirju 800 mg ujemala z izpostavljenostjo, ki so jo opažali po ojačanju z ritonavirjem 100 mg. Darunavir je kot sestavina zdravila REZOLSTA biološko enakovreden darunavirju 800 mg enkrat na dan v kombinaciji s kobicistatom 150 mg enkrat na dan pri sočasnem odmerjanju vsakega zdravila posebej (glejte poglavje 5.2).

Dokaz učinkovitosti zdravila REZOLSTA enkrat na dan temelji na analizi podatkov po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130 pri bolnikih brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja in pri bolnikih s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem, podatkov iz študije TMC114FD2HTX3001 pri bolnikih brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja ter podatkov dveh študij faze III ARTEMIS in ODIN, v katerih so bolniki brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja oziroma bolniki s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem prejeli darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan.

Opis kliničnih študij z zdravilom REZOLSTA pri odraslih

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan ob sočasni uporabi 150 mg kobicistata enkrat na dan pri bolnikih brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja in pri bolnikih s predhodnim protiretrovirusnim zdravljenjem

GS-US-216-130 je študija faze III z eno samo skupino preiskovancev in odprtim načinom zdravljenja za oceno farmakokinetike, varnosti, prenosljivosti in učinkovitosti darunavirja skupaj s kobicistatom pri 313 odraslih bolnikih z okužbo z virusom HIV-1 (295 bolnikov predhodno še ni bilo zdravljenih, 18 bolnikov pa je že prej prejelo zdravila). Ti bolniki so prejeli darunavir 800 mg enkrat na dan v kombinaciji s kobicistatom 150 mg enkrat na dan skupaj z optimiziranim osnovnim režimom (OBR - Optimised Background Regimen) zdravljenja z dvema aktivnima NRTI po izboru raziskovalca.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli v izbirnem (screening) postopku genotip brez mutacij, ki bi bile povezane z odpornostjo na darunavir, in koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi ≥ 1000 kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študiji GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
<i>Izidi po 48 tednih</i>	predhodno nezdravljeni darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR n = 295	predhodno zdravljeni darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR n = 18	vsi bolniki darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + OBR n = 313
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
povprečna logaritemska sprememba koncentracije HIV-1 RNK od izhodišča (log ₁₀ kopij/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča ^b	+174	+102	+170

^a vrednosti pripisane s pomočjo algoritma TLOVR

^b vrednosti pripisane po principu prenosa zadnje meritve naprej (angl. Last Observation Carried Forward)

Učinkovitost kombinacije darunavir/kobicistat v fiksni odmerku 800/150 mg enkrat na dan pri bolnikih brez predhodnega protiretrovirusnega zdravljenja

TMC114FD2HTX3001 je randomizirana, aktivno nadzorovana, dvojno slepa študija faze III za oceno učinkovitosti in varnosti kombinacije darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid v primerjavi s fiksno kombinacijo darunavir/kobicistat + emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat. V študijski skupini s fiksno kombinacijo darunavir/kobicistat so zdravili 363 odraslih, ki so bili okuženi z virusom HIV-1 in predhodno še niso bili zdravljeni.

Z virusom HIV-1 okuženi bolniki, ki so bili primerni za to študijo, so imeli koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi ≥ 1000 kopij/ml. V spodnji preglednici so prikazani rezultati analize učinkovitosti po 48 tednih zdravljenja v študijski skupini s kombinacijo darunavir/kobicistat v študiji TMC114FD2HTX3001:

	TMC114FD2HTX3001 (študijska skupina z darunavirjem/kobicistatom)
<i>Izidi po 48 tednih</i>	predhodno nezdravljeni darunavir/kobicistat 800/150 mg enkrat na dan + emtricitabin/dizoproksiltenofovirijev fumarat N = 363
HIV 1 RNK < 50 kopij/ml ^a	321 (88,4%)
virološki neuspeh ^a	12 (3,3%)
brez viroloških podatkov v intervalu 48 tednov ^a	30 (8,3%)
povprečna sprememba števila celic CD4+ od izhodišča ^b	+173,8

^a vrednosti pripisane s pomočjo algoritma Snapshot

^b osebam, ki niso zaključile zdravljenja, je pripisan neuspeh zdravljenja: bolnikom, ki so predčasno prekinili sodelovanje, je pripisana vrednost spremembe 0

Opis kliničnih študij z darunavirjem/ritonavirjem pri odraslih

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan s sočasnimi odmerjanjem 100 mg ritonavirja enkrat na dan pri bolnikih, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnih zdravil

Dokazi o učinkovitosti darunavirja/ritonavirja 800/100 mg enkrat na dan temeljijo na analizi podatkov po 192 tednih zdravljenja v randomiziranem, nadzorovanem, odprtem kliničnem preskušanju faze III (ARTEMIS), pri bolnikih okuženih s HIV-1, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, v katerem so primerjali darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan in lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (ki so ga dajali z režimom dvakrat na dan ali enkrat na dan). V obeh krakih preskušanja so uporabljali osnovno shemo zdravljenja, ki je bila sestavljena iz 300 mg dizoproksiltenofovirat fumarata enkrat na dan in 200 mg emtricitabina enkrat na dan.

Preglednica prikazuje podatke analize učinkovitosti po 48 in 96 tednih preskušanja ARTEMIS:

ARTEMIS						
	48. teden ^a			96. teden ^b		
<i>izidi</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n = 346	razlika v zdravljenj u (95% IZ razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg enkrat na dan n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan n = 346	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^c vsi bolniki	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^d	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^d
z začetno HIV-RNK < 100.000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^d	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^d
z začetno HIV-RNK ≥ 100.000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^d	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^d
z začetnim št. celic CD4+ < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^d	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^d
z začetnim št. celic CD4+ ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^d	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^d
mediana sprememba št. celic CD4+ glede na začetno vrednost (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a podatki na osnovi analiz po 48. tednu

^b podatki na osnovi analiz po 96. tednu

^c pripisane vrednosti po algoritmu TLOVR

^d na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva

^e bolnikom, ki niso dokončali preskušanja, je bila pripisana vrednost 0

Po 48 tednih zdravljenja z darunavirjem/ritonavirje so neinferiornost virološkega odziva (določena kot odstotek bolnikov s koncentracijo HIV-1 RNK v plazmi < 50 kopij/ml, pri vnaprej določeni meji 12%), dokazali z analizo po 48 tednih tako za populacijo, ki je bila vključena v preskušanje (ITT - Intent-To-Treat), kot tudi za populacijo, ki je preskušanje zaključila, skladno s protokolom (OP - On Protocol). Analiza podatkov po 96 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS je to potrdila. Ti rezultati so se ohranili še tudi po 192 tednih zdravljenja v preskušanju ARTEMIS.

Učinkovitost darunavirja 800 mg enkrat na dan s sočasnim odmerjanjem 100 mg ritonavirja enkrat na dan pri bolnikih, ki so že predhodno prejeli protiretrovirusna zdravila

ODIN je randomizirano, odprto preskušanje faze III, v katerem so primerjali režim darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan z režimom darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan pri s HIV-1 okuženih bolnikih, ki so že bili zdravljeni s protiretrovirusnimi zdravili, pri katerih ob vključitvi v preskušanje testi genotipa niso pokazali nobene z rezistenco na darunavir povezane mutacije (npr.: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) in so imeli plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK > 1000 kopij/ml. Analiza učinkovitosti je narejena po 48 tednih zdravljenja (glejte preglednico v nadaljevanju). V obeh krakih preskušanja so uporabljali optimirano osnovno shemo zdravljenja (OBR) z ≥ 2 NRTI.

ODIN			
Izidi	48. teden		
	darunvir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan + OBR n = 294	darunvir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan + OBR n = 296	razlika v zdravljenju (95% IZ razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Z začetno konc. HIV-1 RNK (kopij/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z začetnim št. celic CD4+ (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
S podtipom HIV-1			
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)
ostali ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Povprečna sprememba št. celic CD4+ glede na začetek (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrednosti, izračunane z uporabo algoritma TLOVR.

^b Na osnovi normalne aproksimacije razlike v % odziva.

^c Podtipi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF in CRF06_CPX

^d razlika povprečnih vrednosti

^e Pripis zadnje izmerjene vrednosti (LOCF -Last Observation Carried Forward)

Po 48 tednih so dokazali, da je virološki odgovor, določen kot odstotek bolnikov s plazemsko koncentracijo HIV-1 RNK < 50 kopij/ml, pri režimu zdravljenja z darunavirjem/ritonavirjem 800/100 mg enkrat na dan primerljiv (pri vnaprej določeni meji primerljivosti 12%) z režimom darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrat na dan tako pri ITT kot tudi pri OP populaciji bolnikov.

Zdravila REZOLSTA ne smemo uporabljati pri bolnikih z eno ali več z rezistenco na darunavir povezanimi mutacijami (DRV-RAM) ali s koncentracijo HIV-1 RNK ≥ 100 000 kopij/ml ali s številom celic CD4+ < 100 celic x 10⁶/l (glejte poglavji 4.2 in 4.4). O zdravljenju bolnikov z drugimi podtipi HIV-1 (razen podtipa B) je na voljo malo podatkov.

Pediatrična populacija

Uporabo zdravila REZOLSTA pri adolescentnih bolnikih, ki so stari od 12 let do manj kot 18 let in imajo telesno maso najmanj 40 kg, podpirajo podatki iz preskušanj pri odraslih in preskušanja GS-US-216-0128 pri mladostnikih, okuženih z virusom HIV-1, v kateri so ocenjevali uporabo učinkovin zdravila REZOLSTA. Za več podpornih informacij glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za darunavir in kobicistat.

V odprtem preskušanju GS-US-216-0128 faze II/III so učinkovitost, varnost in farmakokinetiko darunavirja 800 mg in kobicistata 150 mg (z odmerjanjem v ločenih tabletah) ter najmanj dveh NRTI ocenjevali pri 7 mladostnikih, ki so bili okuženi z virusom HIV-1, so bili že zdravljeni in pri katerih je prišlo do virološke supresije (glejte poglavje 5.2). Bolniki so bili (najmanj 3 mesece) zdravljeni s stabilnim protiretrovirusnim režimom, ki je obsegal darunavir skupaj z ritonavirjem v kombinaciji z dvema NRTI. Bolniki so z uporabe ritonavirja prešli na uporabo kobicistata 150 mg enkrat na dan, nadaljevali pa so z uporabo darunavirja (N = 7) in dveh NRTI.

Virološki izidi pri mladostnikih, ki so že prejeli protivirusna zdravila in pri katerih je prišlo do virološke supresije (izidi v 48. tednu)	
Preskušanje GS-US-216-0128	
Izidi v 48. tednu	darunavir/kobicistat + najmanj 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNK < 50 kopij/ml pri enkratni meritvi stanja (FDA Snapshot Approach)	85,7% (6)
mediana sprememba odstotka celic CD4+ od izhodišča ^a	-6,1%
mediana sprememba števila celic CD4+ od izhodišča ^a	-342 celic/mm ³

^a brez imputacij (opaženi podatki).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom REZOLSTA za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe z virusom HIV-1.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Primerljivost izpostavljenosti darunavirju so dokazali v študiji biološke uporabnosti, v kateri so primerjali zdravilo REZOLSTA in darunavir/ritonavir 800/100 mg enkrat na dan pri zdravih osebah v stanju dinamičnega ravnovesja in v stanju sitosti.

Bioekvivalenčnost zdravila REZOLSTA in kombinacije darunavir/kobicistat 800/150 mg z ločenim odmerjanjem posameznih učinkovin so ugotavljali pri zdravih osebah v stanju sitosti in na tešče.

Absorpcija

Darunavir

Absolutna peroralna biološka uporabnost enkratnega odmerka 600 mg darunavirja samostojno je približno 37%.

Pri zdravih prostovoljcih se je po peroralnem odmerjanju zdravila REZOLSTA darunavir hitro absorbiral.

Darunavir je v prisotnosti kobicistata večinoma dosegel najvišjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4,5 urah. Pri zdravih prostovoljcih so po peroralnem odmerjanju zdravila REZOLSTA opazili najvišjo koncentracijo kobicistata v plazmi po 2 do 5 urah po odmerjanju.

Pri odmerjanju skupaj s hrano je relativna izpostavljenost darunavirju 1,7-krat večja kot pri odmerjanju brez hrane, zato je treba tablete zdravila REZOLSTA jemati skupaj s hrano. Vrsta hrane ne vpliva na izpostavljenost zdravilu REZOLSTA.

Porazdelitev

Darunavir

Darunavir je v približno 95% vezan na plazemske beljakovine, predvsem na plazemski α_1 -kislilipoprotein.

Po intravenskem dajanju je bil volumen porazdelitve samega darunavirja $88,1 \pm 59,0$ l (povprečna vrednost \pm SD). V prisotnosti ritonavirja 100 mg, danega dvakrat na dan, se je volumen porazdelitve darunavirja zvečal na $131 \pm 49,9$ l (povprečna vrednost \pm SD).

Kobicistat

Kobicistat se v 97-98% veže na plazemske beljakovine, povprečno razmerje med koncentracijo zdravila v plazmi in krvi je bilo 2.

Biotransformacija

Darunavir

In vitro poskusi s človeškimi jetrnimi mikrosomi (HLM) kažejo, da se darunavir presnavlja predvsem z oksidacijo. Darunavir se obsežno presnavlja z jetrnim encimskim sistemom CYP in skoraj izključno z izoenzimom CYP3A4. Preskušanje z uporabo s ¹⁴C označenega darunavirja pri zdravih prostovoljcih

je pokazalo, da je bila večina radioaktivnosti, izmerjene v plazmi po enkratnem 400/100 mg odmerku darunavirja z ritonavirjem posledica matične učinkovine. Pri ljudeh so določili najmanj 3 oksidativne presnovke darunavirja. Vsi so pokazali najmanj 10-krat manjšo aktivnost od aktivnosti darunavirja proti divjemu tipu virusa HIV.

Kobicistat

Kobicistat se presnavlja z oksidacijo s CYP3A (kar je glavna pot) in s CYP2D6 (kar je manj pomembna pot), ni pa podvržen glukuronidaciji. Po peroralnem odmerjanju s ¹⁴C označenega kobicistata je 99% radioaktivnosti v krvnem obtoku predstavljal nespremenjeni kobicistat. V seču in blatu so izmerili nizke koncentracije presnovkov, ki pa ne prispevajo k aktivnosti kobicistata (k zaviranju CYP3A).

Izločanje

Darunavir

Po 400/100 mg odmerku s ¹⁴C označenega darunavirja z ritonavirjem so v seču izmerili približno 79,5% danega odmerka darunavirja-¹⁴C, v blatu pa 13,9%. Nespremenjenega darunavirja v blatu je bilo približno 41,2% danega odmerka, v seču pa 7,7%. Končna razpolovna doba izločanja darunavirja (v kombinaciji z ritonavirjem) je bila približno 15 ur.

Intravenski očistek samega darunavirja (150 mg) je bil 32,8 l/h, v prisotnosti ritonavirja v majhnem odmerku pa 5,9 l/h.

Kobicistat

Po peroralnem odmerjanju s ¹⁴C označenega kobicistata so v blatu prestregli 86%, v seču pa 8,2% danega odmerka. Po odmerjanju zdravila REZOLSTA je bila mediana končne razpolovne dobe kobicistata v plazmi približno 3-4 ure.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Razpoložljivi farmakokinetični podatki za različne sestavine zdravila REZOLSTA kažejo, da v izpostavljenosti posameznim sestavinam med odraslimi in mladostniki ni bilo klinično pomembnih razlik. Dodatno so farmakokinetiko darunavirja 800 mg sočasno s kobicistatom 150 mg ocenjevali pri 7 mladostnikih, ki so bili stari od 12 do manj kot 18 let in so imeli telesno maso najmanj 40 kg ter so v študiji GS-US-216-0128 prejeli 800 mg darunavirja sočasno s 150 mg kobicistata. Geometrično povprečje izpostavljenosti mladostnikov (AUC_{tau}) je bilo podobno za darunavir in za 19% višje za kobicistat v primerjavi z izpostavljenostjo, doseženo pri odraslih, ki so prejeli 800 mg darunavirja sočasno s 150 mg kobicistata v študiji GS-US-216-0128. Razlika, ki so jo opazili pri kobicistatu ni bila klinično pomembna.

	Odrasli v študiji GS-US-216-0130, 24. teden (referenca)^a povprečje (%CV) GLSM	Odrasli v študiji GS-US-216-0128, 10. dan (testna skupina)^b povprečje (%CV) GLSM	Razmerje GLSM (90% IZ) (testna /referenčna skupina)
N	60 ^c	7	
PK parameter za darunavir			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7663 (25,1) 7422	7506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^d	1311 (74,0) 947	1087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)

PK parameter za kobicistat			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d	7596 (48,1) 7,022	8741 (34,9) 8330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1116 (20,0) 1095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a Podatki intenzivnega ocenjevanja farmakokinetike preiskovancev, ki so prejeli 800 mg darunavirja in 150 mg kobicistata v 24. tednu.

^b Podatki intenzivnega ocenjevanja farmakokinetike preiskovancev, ki so prejeli 800 mg darunavirja in 150 mg kobicistata na 10. dan.

^c N = 59 za AUC_{tau} and C_{tau}.

^d Za oceno AUC_{tau} in C_{tau} so v študiji GS-US-216-0128 namesto koncentracije po 24 urah uporabili koncentracije pred odmerjanjem (ob uri 0)

^e za GLSM C_{tau} v študiji GS-US-216-0130 je N=57, v študiji GS-US-216-0128 pa N=5

Starostniki

Darunavir

O uporabi pri tej skupini bolnikov je na voljo le malo podatkov. Populacijska analiza farmakokinetike pri bolnikih, okuženih s HIV je pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni bistveno drugačna v razponu starosti, ki so ga proučevali pri bolnikih, okuženih s HIV (od 18 do 75 let) (n = 12, starost ≥ 65 let) (glejte poglavje 4.4). Vendar so bili podatki o bolnikih, starejših od 65 let, omejeni.

Kobicistat

Pri starejših ljudeh (starih 65 let ali več) niso v celoti ovrednotili farmakokinetike kobicistata.

Spol

Darunavir

Populacijska analiza farmakokinetike je pokazala nekoliko večjo izpostavljenost darunavirju (16,8%) pri ženskah, okuženih s HIV, kot pri moških. Ta razlika ni klinično pomembna.

Kobicistat

Pri farmakokinetičnih lastnostih kobicistata niso ugotovili klinično pomembnih razlik med spoloma.

Okvara ledvic

Uporabe zdravila REZOLSTA niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic.

Darunavir

Izsledki preskušanja masnega ravnovesja z uporabo s ¹⁴C označenega darunavirja z ritonavirjem so pokazali, da se približno 7,7% danega odmerka darunavirja izloči s sečem v nespremenjeni obliki.

Čprav darunavirja niso proučevali pri bolnikih z okvaro ledvic, je populacijska analiza farmakokinetike pokazala, da farmakokinetika darunavirja ni pomembno spremenjena pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic, okuženih s HIV (očistek kreatinina med 30-60 ml/min, n = 20) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Kobicistat

Pri osebah, ki so imele hudo okvaro ledvic (z očistkom kreatinina pod 30 ml/min), niso pa bile okužene z virusom HIV-1, so opravili študijo farmakokinetike kobicistata. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kobicistata med osebami s hudo okvaro ledvic in zdravimi osebami niso opazili, kar se ujema z majhnim obsegom izločanja kobicistata skozi ledvice.

Okvara jeter

Uporabe zdravila REZOLSTA niso proučevali pri bolnikih z okvaro jeter.

Darunavir

Darunavir se presnavlja in izloča predvsem preko jeter. V preskušanju večkratnih odmerkov darunavirja/ritonavirja (600/100 mg dvakrat na dan) se je pokazalo, da so bile celokupne plazemske koncentracije darunavirja pri posameznikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici, n = 8) in srednje hudo (razred B po Child-Pughovi lestvici, n = 8) jetrno okvaro primerljive s tistimi pri zdravih posameznikih. Koncentracije nevezanega darunavirja pa so bile približno 55% (razred A po Child-Pughovi lestvici) in 100% (razred B po Child-Pughovi lestvici) višje. Klinični pomen tega povišanja ni znan, zato je potrebna previdnost pri uporabi darunavirja/ritonavirja. Učinkov hude okvare jeter na farmakokinetiko darunavirja še niso preučevali (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Kobicistat

Kobicistat v glavnem presnavljajo in izločajo jetra. Pri osebah, ki so imele zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici), niso pa bile okužene z virusom HIV-1, so opravili študijo farmakokinetike kobicistata. Klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki kobicistata med osebami z zmerno okvaro jeter in zdravimi osebami niso opazili. Za bolnike z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka zdravila REZOLSTA ni potrebno. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko kobicistata niso preučevali.

Sočasna okužba z virusom hepatitis B in/ali hepatitis C

V kliničnih študijah niso pridobili dovolj farmakokinetičnih podatkov, da bi lahko ocenili vpliv okužbe z virusom hepatitis B in/ali hepatitis C na farmakokinetiko darunavirja in kobicistata (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Nosečnost in obdobje po porodu

Zdravljenje z zdravilom REZOLSTA med nosečnostjo povzroča zmanjšanje izpostavljenosti darunavirju. Pri ženskah, ki so prejemale zdravilo REZOLSTA v drugem trimesečju nosečnosti, so bile med posameznicami povprečne vrednosti celokupnega darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 49%, 56% oziroma 92% kot v obdobju po porodu. Pri ženskah, ki so prejemale zdravilo REZOLSTA v tretjem trimesečju nosečnosti pa so bile celokupne vrednosti darunavirja C_{max} , AUC_{24h} in C_{min} nižje za 37%, 50% oziroma 89% kot v obdobju po porodu. Bistveno manj je bilo tudi nevezane frakcije, vključno s znižanjem C_{min} za približno 90%. Glavni razlog za tako majhno izpostavljenost je znatno zmanjšanje izpostavljenosti kobicistatu zaradi z nosečnostjo povezane indukcije encimov (glejte spodaj).

Rezultati farmakokinetike celokupnega darunavirja po odmerjanju kombinacije darunavir/kobicistat v odmerkih 800/150 mg enkrat na dan v okviru protiretrovirusnega režima med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti ter v obdobju po porodu			
Farmakokinetika celokupnega darunavirja (povprečna vrednost ± SD)	Drugo trimesečje nosečnosti (n = 7)	Tretje trimesečje nosečnosti (n = 6)	Obdobje po porodu (6-12 tednov) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Med nosečnostjo je bila izpostavljenost kobicistatu manjša, kar je lahko povzročilo zmanjšano okrepitev darunavirja. V drugem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} , in C_{min} kobicistata za 50%, 63%, oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu. V tretjem trimesečju nosečnosti so bile vrednosti C_{max} , AUC_{24h} , in C_{min} kobicistata za 27%, 49% oziroma 83% nižje kot v obdobju po porodu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Darunavir

Pri miših, podganah in psih so bila toksikološka preskušanja pri izpostavljenosti, ki je dosegala raven klinične izpostavljenosti, opravljena samo z darunavirjem, pri podganah in psih pa v kombinaciji z ritonavirjem.

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na miših, podganah in psih so bili učinki zdravljenja z darunavirjem omejeni. Pri glodalcih so bili ugotovljeni tarčni organi hematopoetski sistem, koagulacijski sistem, jetra in ščitnica. Opazili so tudi spremenljivo, a omejeno zmanjšanje vrednosti eritrocitnih parametrov, skupaj s podaljšanjem aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa.

Spremembe so opazili v jetrih (hipertrofija hepatocitov, vakuolizacija, zvečanje koncentracij jetrnih encimov) in ščitnici (folikularna hipertrofija). Pri podganah je v primerjavi s samim darunavirjem pri kombinaciji darunavirja z ritonavirjem prišlo do majhnega zvečanja učinkov na parametre eritrocitov, jeter in ščitnice ter zvečanja pojavnosti fibroze otočkov trebušne slinavke (samo pri samcih). Pri psih niso opazili večjih znakov toksičnosti ali opredelili ključnih tarčnih organov pri izpostavljenostih, ki ustrezajo klinični izpostavljenosti pri priporočenem odmerku.

V študiji na podganah, se je v prisotnosti toksičnosti za samico zmanjšalo število rumenih telesc in vgnezditev. Drugih učinkov na parjenje ali plodnost pri zdravljenju z darunavirjem v odmerkih do 1000 mg/kg/dan in pri stopnjah izpostavljenosti pod vrednostmi (0,5-kratni AUC) pri klinično priporočenem odmerku za človeka ni bilo. V enakih odmerkih darunavir ni povzročil teratogenih učinkov pri podganah in kuncih, ki so jim dajali samo darunavir, pa tudi ne pri miših, ki so jim darunavir dajali v kombinaciji z ritonavirjem. Stopnje izpostavljenosti so bile nižje kot pri ljudeh pri uporabi priporočenega kliničnega odmerka. Pri pred in postnatalnem ovrednotenju razvoja pri podganah je darunavir z ali brez ritonavirja povzročil prehodno zmanjšanje telesne mase mladičev pred odstavitvijo od dojenja, prisotna je bila tudi majhna zakasnitev pri odpiranju oči in ušes. Kombinacija darunavirja in ritonavirja je povzročila zmanjšanje števila mladičev, ki so ob 15. dnevu laktacije izkazovali odziv vznemirjenosti, in zmanjšanje preživetja mladičev v času dojenja. Ti učinki so lahko posledica izpostavljenosti učinkovini preko mleka in/ali toksičnosti za samico. Ni bilo vpliva na funkcije po odstavitvi od dojenja ne pri dajanju samega darunavirja ne pri dajanju darunavirja v kombinaciji z ritonavirjem. Pri mladih podganah, ki so prejele darunavir do 23-26 dni, so opazili zvečano smrtnost s konvulzijami pri nekaterih živalih. Izpostavljenost v plazmi, jetrih in možganih je bila precej višja kot pri odraslih podganah po prejemu primerljivih odmerkov v mg/kg med 5. in 11. dnevom življenja. Po 23. dnevu življenja je bila izpostavljenost podobna kot pri odraslih podganah. Zvečana izpostavljenost je bila vsaj deloma verjetno posledica nerazvitosti encimov za presnovo zdravila pri mladih podganah. Pri mladih podganah, ki so prejele odmerek 1000 mg/kg darunavirja (enkratni odmerek) na 26. dan življenja ali 500 mg/kg (večkratni odmerek) od 23. do 50. dneva življenja, niso opazili smrtnosti, ki bi bila povezana z zdravljenjem, izpostavljenost in profil toksičnosti pa sta bila v obeh primerih primerljiva s tistima pri odraslih podganah.

Ker stopnja razvoja hemoencefalne bariere in jetrnih encimov pri ljudeh ni zanesljivo določena, zdravila REZOLSTA ne smete uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 3 let.

Kancerogeni potencial darunavirja so določili pri miših in podganah. Do 104. tedna so jim ga dajali po oralni sondi. Dnevni odmerki pri miših so bili 150, 450 in 1000 mg/kg, pri podganah pa 50, 150 in 500 mg/kg. Pri samcih in samicah obeh vrst so opazili od odmerka odvisno zvečanje pojavnosti hepatocelularnih adenomov in karcinomov. Pri samcih podgan so opazili ščitnične folikularne adenome. Dajanje darunavirja pri miših in podganah ni povzročilo statistično pomembnega zvečanja pojavnosti nobenih drugih benignih ali malignih novotvorb. Ocenjujejo, da so hepatocelularne in ščitnične novotvorbe, ki so jih opazili pri glodalcih, za ljudi manjšega pomena. Ponavljajoče dajanje darunavirja pri podganah je povzročilo indukcijo mikrosomskih jetrnih encimov in zvečano izločanje ščitničnih hormonov, zaradi česar je tveganje za pojav ščitničnih novotvorb pri podganah (ne pa tudi pri ljudeh) zvečano. Pri najvišjih preskušanih odmerkih so bile vrednosti

sistemske izpostavljenosti darunavirju (na osnovi AUC) med 0,4- in 0,7-kratne (pri miših) ter 0,7- in 1-kratne (pri podganah) glede na vrednosti, opažene pri ljudeh pri priporočenih terapevtskih odmerkih.

Po 2 letih dajanja darunavirja so pri izpostavljenostih, ki so bile enake ali nižje kot pri ljudeh, opazili spremembe na ledvicah pri miših (nefroza) in podganah (kronična progresivna nefropatija).

V sklopu *in vitro* in *in vivo* testov (vključno s testom reverzних bakterijskih mutacij (Ames), testom kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in *in vivo* mikronukleusnem testu pri miših) darunavir ni bil mutagen ali genotoksičen.

Kobicistat

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri večkratnih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in na razvoj ne kažejo na posebna tveganja za človeka. V študijah razvojne toksičnosti na podganah in kuncih niso opazili teratogenega delovanja. Pri podganah je pri odmerku s pomembnim toksičnim delovanjem na mater prišlo do spremenjenega zakostenevanja hrbtenice in rebrnih nastavkov za razvoj prsnice pri plodu.

Študije pri kuncih *ex vivo* in pri psih *in vivo* kažejo, da ima kobicistat majhen potencial za podaljšanje intervala QT in da lahko nekoliko podaljša interval PR ter zmanjša delovanje levega prekata pri povprečnih koncentracijah, ki so najmanj 10-krat višje od izpostavljenosti pri človeku pri uporabi priporočenega dnevnega odmerka 150 mg.

Dolgoročne študije kancerogenosti kobicistata na podganah so pokazale kancerogeni potencial, ki je specifičen za navedeno vrsto, za ljudi pa naj ne bi imel pomena. Dolgoročne študije kancerogenosti na miših pa niso pokazale kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza
koloidni silicijev dioksid
silicizirana mikrokristalna celuloza
krospovidon
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete

polivinilalkohol - delno hidroliziran
makrogol 3350
titanov dioksid
smukec
rdeči železov oksid
črni železov oksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti
6 tednov po odprtju plastenke

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela plastenka iz polietilena velike gostote (HDPE), ki vsebuje 30 tablet in je opremljena z za otroke varno polipropilensko (PP) zaporko in indukcijsko zataljenim zaprtjem.
Velikosti pakiranja: ena plastenka.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/967/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. november 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 31. julij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in v vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmsko obložene tablete
darunavir/kobicistat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata) in 150 mg kobicistata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Zdravila ne uporabljajte več kot 6 tednov po prvem odprtju plastenke.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/967/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rezolsta

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA PLASTENKI

1. IME ZDRAVILA

REZOLSTA 800 mg/150 mg tablete
darunavir/kobicistat

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata) in 150 mg kobicistata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/14/967/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmsko obložene tablete darunavir/kobicistat

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo REZOLSTA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REZOLSTA
3. Kako jemati zdravilo REZOLSTA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila REZOLSTA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo REZOLSTA in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo REZOLSTA?

Zdravilo REZOLSTA vsebuje učinkovini darunavir in kobicistat.

Darunavir sodi v skupino učinkovin, ki jih imenujemo zaviralci proteaze. Deluje tako, da zelo zmanjša količino virusa HIV v telesu. Uporablja se skupaj s kobicistatom, ki zveča koncentracijo darunavirja v krvi.

Zdravljenje z zdravilom REZOLSTA bo izboljšalo delovanje imunskega sistema (naravna obramba telesa) in zmanjšalo tveganje za bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV, vendar ne bo pozdravilo okužbe s HIV.

Za kaj ga uporabljamo?

Zdravilo REZOLSTA uporabljamo za zdravljenje odraslih in mladostnikov, ki so stari 12 let ali več, tehtajo najmanj 40 kg in so okuženi z virusom HIV (glejte poglavje Kako jemati zdravilo REZOLSTA).

Zdravilo REZOLSTA je treba uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, katera kombinacija zdravil je najprimernejša za vas.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo REZOLSTA

Ne jemljite zdravila REZOLSTA

- če ste **alergični** na darunavir, kobicistat ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate **hude težave z jetri**. Če niste prepričani, kako resna je vaša bolezen jeter, vprašajte zdravnika. Morda bodo potrebni nekateri dodatni testi.

Svojemu zdravniku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete, vključno z zdravili, ki jih jemljete peroralno, inhalirate, injicirate ali nanesete na kožo.

Zdravila REZOLSTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil

Če jemljete katero od naštetih zdravil, prosite zdravnika, naj vam predpiše drugo zdravilo.

Zdravilo	Uporaba zdravila
<i>alfuzosin</i>	zdravljenje povečane prostate
<i>amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	zdravljenje določenih bolezni srca, na primer nepravilnega srčnega ritma
<i>karbamazepin, fenobarbital in fenitoin</i>	preprečevanje napadov s krči
<i>astemizol in terfenadin</i>	zdravljenje simptomov alergije
<i>kolhicin</i> (v primeru težav z ledvicami/jetri)	zdravljenje protina ali družinske mediteranske mrzlice
<i>kombinacija zdravil lopinavir/ritonavir</i>	zdravljenje okužbe s HIV
<i>rifampicin</i>	zdravljenje nekaterih okužb, kot je tuberkuloza
<i>lurazidon, pimizid, kvetiapin ali sertindol</i>	zdravljenje duševnih motenj
<i>alkaloidi ergot</i> , kot so <i>ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin in metilergonovin</i>	zdravljenje migrenskih glavobolov
<i>cisaprid</i>	zdravljenje nekaterih težav z želodcem
<i>šentjanževka (Hypericum perforatum)</i>	zeliščno zdravilo za zdravljenje depresije
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C
<i>lovastatin, simvastatin in lomitapid</i>	zniževanje holesterola v krvi
<i>triazolam in peroralni</i> (v obliki za zaužitje skozi usta) <i>midazolam</i>	za uspavanje in/ali lajšanje tesnobe
<i>sildenafil</i>	za zdravljenje bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija; uporablja se tudi za druge namene: glejte pod naslovom "Druga zdravila in zdravilo REZOLSTA"
<i>avanafil</i>	za zdravljenje erektilne disfunkcije
<i>tikagrelor</i>	preprečevanje zlepljanja trombocitov pri zdravljenju bolnikov, ki so že imeli srčni infarkt
<i>naloksegol</i>	zdravljenje zaprtja, povzročenega z zdravili za lajšanje bolečin
<i>dapoksetin</i>	zdravljenje prezgodnje ejakulacije
<i>domperidon</i>	za preprečevanje slabosti in bruhanja

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila REZOLSTA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Pri osebah, ki jemljejo zdravilo REZOLSTA, se lahko še vedno pojavijo okužbe ali druge bolezni, ki so povezane z okužbo z virusom HIV. Bodite v rednih stikih s svojim zdravnikom.

Pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo REZOLSTA se lahko pojavi izpuščaj na koži. Redko lahko izpuščaj postane hud ali življenju nevaren. Če se pojavi izpuščaj, obvestite zdravnika.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo REZOLSTA skupaj z raltegravirjem (pri okužbi s HIV), lahko pogosteje pride do pojava izpuščajev (večinoma blagih do zmernih), kot pri bolnikih, ki teh dveh zdravil ne jemljejo skupaj.

Zdravilo REZOLSTA je bilo uporabljeno le pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let ali več. Če sodite v to starostno skupino, se z zdravnikom pogovorite, ali lahko uporabljate zdravilo REZOLSTA.

Zagotovo preglejte naslednje postavke in zdravniku povejte, če katera od njih velja za vas.

- Povejte zdravniku, če ste že kdaj imeli **težave z jetri**, vključno z okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Zdravnik bo morda ovrednotil resnost vaše jetrne bolezni, preden se odloči, ali lahko jemljete zdravilo REZOLSTA.
- Povejte zdravniku, če ste že imeli **težave z ledvicami**. Zdravnik bo skrbno pretehtal, ali naj vas zdravi z zdravilom REZOLSTA ali ne.

- Povejte zdravniku, če imate **sladkorno bolezen**. Zdravilo REZOLSTA lahko zveča koncentracijo sladkorja v krvi.
- Nemudoma povejte zdravniku, če opazite kakršnekoli **simptome okužbe** (npr. zvečane bezgavke ali zvišano telesno temperaturo). Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so imeli v preteklosti neobičajne okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema (oportunistične okužbe), se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi predhodnih okužb. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja imunskega odziva, kar telesu omogoči, da se bojuje proti okužbam, ki so bile že prej prisotne, a ni bilo očitnih simptomov.
- Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi **avtoimunske bolezni** (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo telesno tkivo). Avtoimunske bolezni se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost, oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitanje, tremor ali hiperaktivnost, nemudoma obvestite zdravnika, da boste prejeli potrebno zdravljenje.
- Povejte zdravniku, če imate **hemofilijo**. Zdravilo REZOLSTA lahko zveča tveganje za krvavitve.
- Povejte zdravniku, če ste **preobčutljivi (alergični) na sulfonamide** (zdravila za zdravljenje določenih okužb).
- Povejte zdravniku, če opazite **težave s kostno-mišičnim sistemom**. Pri nekaterih bolnikih, ki imajo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, lahko pride do bolezni kosti, ki se imenuje osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva, ki je posledica zmanjšanja prekrvavitve kosti). Pri dolgotrajnem zdravljenju HIV, hujši prizadetosti imunskega sistema, preveliki telesni masi, uživanju alkohola ali kortikosteroidov je verjetnost za pojav osteonekroze večja. Znaki osteonekroze so okorelost sklepov, bolečine (še posebno v kolku, kolenu ali rami) in težave pri gibanju. Če opazite katerega od teh znakov, obvestite zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravilo REZOLSTA ni namenjeno uporabi pri otrocih, ki so stari manj kot 12 let ali imajo telesno maso manjšo od 40 kg.

Druga zdravila in zdravilo REZOLSTA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Obstajajo določena zdravila, ki jih **ne smete kombinirati** z zdravilom REZOLSTA. Omenjena so zgoraj pod naslovom "**Zdravila REZOLSTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".

Zdravila REZOLSTA se ne sme uporabljati skupaj z drugimi protivirusnimi zdravili, ki vsebujejo ojačevalce, ali protivirusnimi zdravili, ki potrebujejo okrepitev z ojačevalcem. V nekaterih primerih bo morda treba spremeniti odmerek drugega zdravila. Zato zdravniku vedno povejte, če jemljete druga zdravila proti HIV in natančno upoštevajte njegova navodila o tem, katera zdravila se sme kombinirati.

Učinek zdravila REZOLSTA se lahko zmanjša, če jemljete katero od naslednjih zdravil. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *bosentan* (za zdravljenje bolezni srca)
- *deksametazon* (oblika za injiciranje) (kortikosteroid)
- *efavirenz*, *etravirin*, *nevirapin* (za zdravljenje okužbe z virusom HIV)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za zdravljenje bakterijskih okužb)

Jemanje zdravila REZOLSTA lahko vpliva na učinke drugih zdravil, zato bo vaš zdravnik morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave. Zdravniku povejte, če jemljete:

- *amlodipin*, *karvedilol*, *diltiazem*, *dizopiramid*, *felodipin*, *flekainid*, *lidokain*, *metoprolol*, *meksiletin*, *nikardipin*, *nifedipin*, *propafenon*, *timolol*, *verapamil* (za bolezni srca), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *apiksaban*, *dabigatran eteksilat*, *edoksaban*, *rivaroksaban*, *varfarin*, *klopidogrel* (za zaviranje strjevanja krvi), ker se lahko sprememni terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.

- *klonazepam* (za preprečevanje epileptičnih napadov)
- hormonske kontraceptive z estrogenom in zdravila za nadomestno hormonsko zdravljenje; zdravilo REZOLSTA bi lahko zmanjšalo njihovo učinkovitost. Priporočamo uporabo drugih, nehormonskih kontracepcijskih metod.
- *etinilestradiol/drospirenon*. Sočasno dajanje zdravila REZOLSTA in drospirenona lahko zveča tveganje za zvišanje koncentracije kalija.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za zmanjševanje vrednosti holesterola); lahko se zveča tveganje za poškodbo mišic. Zdravnik bo ocenil, kateri režim zniževanja holesterola je za vas najprimernejši.
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za zaviranje aktivnosti imunskega sistema), ker se lahko zvečajo terapevtski ali neželeni učinki teh zdravil.
- *kortikosteroide, vključno z betametazonom, budezonidom, flutikazonom, mometazonom, prednizonom, triamcinolonom*. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje alergij, astme, vnetnih črevesnih bolezni, vnetnih bolezni kože, oči, sklepov in mišic ter drugih vnetnih bolezni. Ta zdravila se navadno jemlje peroralno, inhalira, injicira ali se jih nanese na kožo. Kadar ni mogoče uporabiti drugih zdravil, se lahko uporabljajo le po zdravniškem pregledu in ob natančnem zdravniškem spremljanju zaradi možnosti pojava neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi.
- *buprenorfin/nalokson, metadon* (zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju odvisnosti od opioidov)
- *salmeterol* (zdravilo za zdravljenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirano zdravilo za zdravljenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (zdravila za zdravljenje raka)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (psihiatrična zdravila)
- *klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (zdravila za zdravljenje nespečnosti ali tesnobe)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za erektilno disfunkcijo ali za zdravljenje bolezni srca in pljuč, ki jo imenujemo pljučna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C)
- *fesoterodin, solifenacin* (za zdravljenje bolezni sečil)

Vaš zdravnik bo morda želel opraviti nekatere dodatne krvne preiskave in morda bo potrebna tudi sprememba odmerjanja drugih zdravil, zaradi vpliva kombinacije na terapevtske ali neželene učinke le-teh ali zdravila REZOLSTA. Povejte zdravniku, če jemljete:

- *dabigatran eteksilat, edoksaban, varfarin* (za zmanjšanje strjevanja krvi)
- *alfentanil* (močno, kratkodelujoče zdravilo za injiciranje, ki se uporablja pri kirurških posegih)
- *digoksin* (za določene srčne bolezni)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, izavukonazol, posakonazol* (proti glivičnim okužbam); *vorikonazol* se lahko uporablja samo po zdravnikovi presoji
- *rifabutin* (proti bakterijskim okužbam)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za erektilno disfunkcijo ali zvišan krvni tlak v pljučnem krvnem obtoku)
- *amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za zdravljenje depresije in tesnobe)
- *maravirok* (za zdravljenje okužbe s HIV)
- *kolhicin* (za zdravljenje protina in družinske mediteranske mrzlice). Če imate bolezen ledvic ali jeter, glejte poglavje "**Zdravila REZOLSTA ne smete kombinirati z nobenim od naslednjih zdravil**".
- *bosentan* (za zdravljenje zvišanega krvnega tlaka v pljučnem krvnem obtoku)
- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam, kadar se uporablja v obliki injekcije* (zdravila za zdravljenje nespečnosti in/ali tesnobe)
- *metformin* (za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za lajšanje bolečine)

Zgornji seznam **ne** vsebuje vseh zdravil. Zdravstvenemu strokovnjaku povejte za **vsa** zdravila, ki jih jemljete.

Nosečnost in dojenje

Takoj obvestite zdravnika, če ste noseči ali načrtujete nosečnost. Nosečnice ne smejo jemati zdravila REZOLSTA.

Zaradi možnosti, da bi prišlo do neželenih učinkov pri dojenih otrocih, ženske ne smejo dojiti, če prejemajo zdravilo REZOLSTA.

Dojenje ni priporočljivo pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka. Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, se glede tega čim prej pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne upravljajte strojev in ne vozite avtomobila, če ste po jemanju zdravila REZOLSTA omotični.

Zdravilo REZOLSTA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'

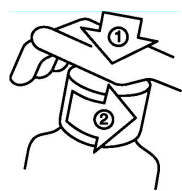
3. Kako jemati zdravilo REZOLSTA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika, farmacevta ali medicinske sestre. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo REZOLSTA morate jemati vsak dan in vedno skupaj s hrano. Zdravilo REZOLSTA brez hrane ne učinkuje, kot bi moralo. V roku 30 minut pred jemanjem zdravila REZOLSTA morate pojediti obrok ali prigrizek. Vrsta hrane pri tem ni pomembna.

- Tableto zaužijte celo z nekaj pijače, lahko z vodo ali z mlekom. Če imate težave s požiranjem tablet zdravila REZOLSTA, povejte zdravniku. Tableto se lahko razpolovi z rezalnikom tablet. Bolnik mora nato takoj po rezanju zaužiti celoten odmerek (obe polovici tablete) z nekaj pijače, lahko z vodo ali z mlekom.
- Druga zdravila proti virusu HIV, ki jih uporabljate sočasno z zdravilom REZOLSTA, jemljite tako, kot vam je naročil zdravnik.

Odstranjevanje za otroke varne zaporke



Plastenka ima za otroke varno zaporko, ki jo odprete takole:

- Potisnite plastično navojno zaporko navzdol in jo pri tem obračajte v nasprotni smeri urinega kazalca.
- Snemite odvitno zaporko.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila REZOLSTA, kot bi smeli

Nemudoma pokličite svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če ste pozabili vzeti zdravilo REZOLSTA

Če to opazite **v 12 urah**, morate vzeti tableto takoj. Zdravilo vedno jemljite s hrano. Če to opazite **po 12 urah**, potem preskočite ta odmerek in vzemite naslednje odmerke kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če bruhate po zaužitju zdravila REZOLSTA

Če bruhate **v roku 4 ur** po zaužitju zdravila, morate čimprej vzeti dodaten odmerek zdravila REZOLSTA skupaj s hrano. Če bruhate **po več kot 4 urah** od takrat, ko ste vzeli zdravilo, vam ni treba vzeti novega odmerka zdravila REZOLSTA, dokler ni čas za naslednji redni odmerek.

Če ne veste zagotovo, kaj morate storiti v primeru izpuščenega odmerka ali bruhanja, se posvetujte z zdravnikom.

Ne prenehajte jemati zdravila REZOLSTA, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom
Ko enkrat začnete z zdravljenjem, ga ne smete prekiniti brez navodil, ki vam jih da zdravnik.

Zdravila za zdravljenje okužbe s HIV lahko izboljšajo vaše počutje, vendar kljub izboljšanju počutja ne smete prenehati z jemanjem zdravila REZOLSTA. Najprej se pogovorite z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, obvestite zdravnika.

Poročali so o težavah z jetri, ki so občasno lahko hude. Zdravnik bo opravil krvne preiskave, preden začnete jemati zdravilo REZOLSTA. Če imate kronično okužbo s hepatitisom B ali C, vam bo zdravnik pogosteje opravljal krvne preiskave, ker pri vas obstaja zvečano tveganje za nastanek težav z jetri. Z zdravnikom se posvetujte glede znakov in simptomov težav z jetri. Ti lahko vključujejo rumenenje kože ali očesnih beločnic, temno obarvan (v barvi čaja) urin, svetlo blato (odvajanje blata), slabost, bruhanje, izgubo apetita ali bolečino oziroma bolečino in nelagodje na desni strani telesa, pod rebri.

Pogost neželen učinek zdravila REZOLSTA je kožni izpuščaj (pogostejši je, če se zdravilo uporablja v kombinaciji z raltegravirjem), srbenje. Izpuščaj je običajno blag do srednje hud. Kožni izpuščaj je lahko tudi znak redkega resnega stanja. Zato je pomembno, da se pogovorite z zdravnikom, če se pri vas pojavi izpuščaj. Zdravnik vam bo povedal, kako glede na vaše simptome ravnati in ali je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom REZOLSTA.

Drug resen neželeni učinek, opažen pri največ 1 od 10 bolnikov je bila sladkorna bolezen. O vnetju trebušne slinavke (pankreatitisu) so poročali pri največ 1 od 100 bolnikov.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- driska, občutek slabosti

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- alergijske reakcije, kot je srbenje
- zmanjšan apetit
- nenormalne sanje
- bruhanje, bolečina ali napetost v trebuhu, prebavne motnje (dispepsija), nabiranje plinov v črevesju
- bolečina v mišicah
- utrujenost
- nenormalne izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja jeter ali ledvic. Te spremembe vam bo pojasnil zdravnik.
- šibkost

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- simptomi okužbe ali avtoimunskih motenj (vnetni sindrom imunske obnove)
- osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi motene prekrvavitve kosti)

- zvečanje dojk
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, kot so testi delovanja trebušne slinavke, zvišana koncentracija sladkorja, nenormalne koncentracije 'lipidov' (maščob). Te spremembe vam bo pojasnil zdravnik.
- alergijske reakcije, kot so koprivnica (urtikarija), huda oteklost kože in drugih tkiv (najpogosteje ustnic ali oči)
- hud izpuščaj z mehurji in luščenjem kože, zlasti okrog ust, nosu, oči in spolovil

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- reakcija, ki jo imenujemo DRESS [hud izpuščaj, ki ga včasih spremljajo zvišana telesna temperatura, utrujenost, otekanje obraza in zvečanje bezgavk, zvečano število eozinofilcev (vrsta belih krvnih celic) in učinki na jetra, ledvice ali pljuča]
- kristali darunavirja v ledvicah, kar povzroči bolezen ledvic

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo: izpuščaj, ki lahko postane hud ali življenjsko nevaren

- izpuščaj z mehurčki in luščenjem kože po večjem delu telesa
- rdeč izpuščaj z majhnimi gnojnimi bulicami, ki se lahko širijo po telesu in jih včasih spremlja povišana telesna temperatura

Nekateri neželeni učinki so značilni za skupino zdravil proti okužbi s HIV, v katero sodi tudi zdravilo REZOLSTA. To so:

- bolečine v mišicah, občutljivost ali šibkost mišic; v redkih primerih so bile te težave z mišicami resne.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila REZOLSTA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in na plastičnem vsebniku poleg oznake Uporabno do/EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne uporabljajte več kot 6 tednov po prvem odprtju plastenke.

Za shranjevanje zdravila REZOLSTA niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo REZOLSTA

- Učinkovini sta darunavir in kobicistat. Ena tableta vsebuje 800 mg darunavirja (v obliki etanolata) in 150 mg kobicistata.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, silicizirana mikrokristalna celuloza, koloidni silicijev dioksid, krospovidon in magnezijev stearat. Filmska obloga vsebuje polivinilalkohol - delno hidroliziran, titanov dioksid, polietilenglikol (makrogol), smukec, rdeči železov oksid in črni železov oksid.

Izglede zdravila REZOLSTA in vsebina pakiranja

Filmsko obložena rožnata tableta ovalne oblike z oznako TG na eni strani in 800 na drugi. V plastenki je 30 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.