

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete
REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete

Ružičasta tableta ovalnog oblika od 23 mm x 11,5 mm, s utisnutim “800” na jednoj strani i “TG” na drugoj strani.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete

Zelena do tamnozeleno tableta ovalnog oblika od 21 mm x 10 mm, s urezom i utisnutim “675” na jednoj strani i “TG” na drugoj strani.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

REZOLSTA je indicirana, u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima, za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 godina ili starijih i tjelesne težine najmanje 25 kg).

Primjena lijeka REZOLSTA mora se voditi genotipskim pretragama (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg

Bolesnici koji nisu prethodno liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART-om)

Preporučeni režim doziranja je jedna tableta od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata jedanput na dan, uzeta s hranom.

Bolesnici prethodno liječeni ART-om

Jedna tableta od 800 mg darunavira/150 mg kobicistata jedanput na dan uzeta s hranom može se primijeniti u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali bez mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (engl. *darunavir resistance associated mutations*, DRV-RAM)*, a koji u plazmi imaju HIV-1 RNA < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1).

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

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina ili stariji i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg

Bolesnici koji prethodno nisu liječeni ART-om

Preporučeni režim doziranja je jedna tableta od 675 mg darunavira/150 mg kobicistata jedanput na dan, uzeta s hranom.

Bolesnici prethodno liječeni ART-om

Jedna tableta od 675 mg darunavira/150 mg kobicistata jedanput na dan uzeta s hranom može se primijeniti u bolesnika koji su prethodno bili izloženi antiretrovirusnim lijekovima, ali nemaju DRV-RAM* mutacije, a u plazmi imaju HIV-1 RNA < 100 000 kopija/ml i broj CD4+ stanica ≥ 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.1).

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

Primjena lijeka REZOLSTA nije prikladna za sve druge bolesnike prethodno liječene ART-om ili ako pretrage genotipa HIV-1 nisu dostupne, te se mora primijeniti drugi antiretrovirusni režim. Za informacije o doziranju drugih antiretrovirusnih lijekova pogledajte njihov sažetak opisa svojstava lijeka.

Preporuka u slučaju propuštenih doza

Ako je REZOLSTA propuštena unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja, bolesnike se mora uputiti da propisanu dozu uzmu s hranom što je prije moguće. Ako je primijećeno da je doza propuštena više od 12 sati nakon uobičajenog vremena uzimanja lijeka, propuštena doza se ne smije uzeti, a bolesnik mora ponovno nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja.

Ako bolesnik povrati unutar 4 sata od uzimanja lijeka, treba što prije uzeti još jednu dozu lijeka REZOLSTA s hranom. Ako bolesnik povrati više od 4 sata nakon uzimanja lijeka, ne treba uzeti još jednu dozu sve do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Stariji

Za ovu populaciju dostupne su ograničene informacije, stoga se REZOLSTA u bolesnika starijih od 65 godina mora primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Ne postoje farmakokinetički podaci o primjeni lijeka REZOLSTA u bolesnika s oštećenjem jetre.

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem jetre. Različita ispitivanja darunavira/ritonavira i kobicistata ukazuju na to da se prilagodba doze ne preporučuje u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem jetre, međutim, REZOLSTA se u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom.

Ne postoje podaci vezani uz primjenu darunavira ili kobicistata u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. Teško oštećenje jetre može rezultirati povećanom izloženošću darunaviru i/ili kobicistatu i pogoršati njegov sigurnosni profil. Stoga se REZOLSTA ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Dokazano je da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. REZOLSTA se ne smije započinjati u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min, ako bilo koji od istovremeno primijenjenih lijekova (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovirdipivoksil) zahtijeva prilagodbu doze na osnovi klirensa kreatinina (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Temeljeno na vrlo ograničenoj bubrežnoj eliminaciji kobicistata i darunavira, za bolesnike s oštećenjima bubrega nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodba doze lijeka REZOLSTA. Darunavir, kobicistat ili kombinacija navedenih nisu bili ispitivani u bolesnika koji su na dijalizi i stoga se ne mogu dati preporuke za te bolesnike (vidjeti dio 5.2).

Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost darunavira u kombinaciji s kobicistatom u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 3 do < 6 godina ili tjelesne težine < 25 kg nisu ustanovljene. Trenutno nema dostupnih podataka. Darunavir u kombinaciji s kobicistatom se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 3 godine zbog sigurnosnih razloga vezanih uz toksičnost i mortalitet primijećen u mladih štakora koji su primali darunavir do 23. – 26. dana starosti (vidjeti dio 5.3).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Stoga se liječenje ovom kombinacijom ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom REZOLSTA trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). Darunavir/ritonavir mogu se uzeti u obzir kao zamjena.

Način primjene

Peroralna primjena

Tableta se mora progutati cijela, kako bi se osigurala primjena cijele doze i darunavira i kobicistata.

Bolesnike se mora uputiti da uzimaju lijek REZOLSTA unutar 30 minuta nakon završetka obroka (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Odrasli i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg

Kod bolesnika koji ne mogu progutati cijelu tabletu od 800 mg/150 mg, ona se može prelomiti na dva dijela rezačem tableta. Bolesnik treba uzeti oba dijela odmah nakon što se tableta prelomi kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina ili stariji i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg

Kod bolesnika koji ne mogu progutati cijelu tabletu od 675 mg/150 mg, tableta s urezom može se prelomiti rukom na dva dijela. Bolesnik treba uzeti oba dijela odmah nakon što se tableta prelomi kako bi se osigurala primjena cijele doze.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A poput lijekova navedenih ispod zbog potencijalnog gubitka terapijskog učinka (vidjeti dio 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir

- gospina trava (*Hypericum perforatum*).

Istodobna primjena s lijekovima poput onih navedenih ispod zbog potencijalnih ozbiljnih i/ili po život opasnih nuspojava (vidjeti dio 4.5):

- alfuzozin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolhicin, kada se koristi u bolesnika s oštećenjem bubrega i/ili jetre (vidjeti dio 4.5)
- rifampicin
- ergot derivati (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksefol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (vidjeti dio 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, peroralno primijenjen midazolam (mjere opreza za parenteralno primijenjen midazolam, vidjeti dio 4.5)
- sildenafil - kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil
- simvastatin, lovastatin i lomitapid (vidjeti dio 4.5)
- tikagrelor.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preporučuje se redovita procjena virološkog odgovora. U slučaju nepostojanja ili gubitka virološkog odgovora moraju se provesti pretrage na rezistenciju.

Darunavir se pretežno veže na α_1 -kiselu glikoprotein. Ovo vezanje na protein je ovisno o koncentraciji i pokazatelj je mogućnosti zasićenja vezanja. Stoga se ne može isključiti istiskivanje s proteina lijekova koji imaju visoki afinitet vezanja na α_1 -kiselu glikoprotein (vidjeti dio 4.5).

ART-om prethodno liječeni bolesnici

REZOLSTA se ne smije primjenjivati u prethodno liječenih bolesnika koji imaju jednu ili više DRV-RAM ili HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kopija/ml ili broj CD4+ stanica < 100 stanica $\times 10^6/l$ (vidjeti dio 4.2).

U toj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije s optimiziranim osnovnim režimom liječenja (OBR, od engl. *optimised background regimen*) osim s ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, od engl. *Nucleo(s)ide reverse transcriptase inhibitors*). Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim B dostupni su ograničeni podaci (vidjeti dio 5.1).

Trudnoća

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg tijekom drugog i trećeg tromjesečja rezultiralo je niskom izloženošću darunaviru, sa smanjenjem od otprilike 90% C_{min} razina (vidjeti dio 5.2). Razine kobicistata se smanjuju i možda neće pružiti dovoljno pojačanje. Znatno smanjenje izloženosti darunaviru može rezultirati virološkim neuspjehom i povećanim rizikom za prijenos HIV infekcije s majke na dijete. Stoga se liječenje ovom kombinacijom ne smije započinjati tijekom trudnoće, a žene koje zatrudne tijekom liječenja lijekom REZOLSTA trebaju prijeći na zamjenski režim (vidjeti dijelove 4.2 i 4.6). Darunavir koji se daje s niskom dozom ritonavira može se uzeti u obzir kao zamjena.

Stariji

S obzirom da su dostupni ograničeni podaci o primjeni lijeka REZOLSTA kod bolesnika u dobi od 65 godina i više, nužan je oprez, zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre, te konkomitantnih bolesti ili druge terapije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira (N = 3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene vrućicom i/ili povišenim transaminazama, bile su prijavljene u 0,4% bolesnika. DRESS (osip izazvan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima) i Stevens-Johnsonov sindrom bili su rijetko (< 0,1%) prijavljivani, a tijekom postmarketinškog iskustva prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza. REZOLSTA se mora odmah prestati uzimati ako se razviju znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, teški osip ili osip praćen vrućicom, općom malaksalosti, umorom, tupim bolovima u mišićima i zglobovima, stvaranjem mjehurića, oralnim lezijama, konjunktivitisom, hepatitisom i/ili eozinofilijom.

Osip se javio češće u bolesnika koji su primali liječenje po režimima koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni darunavirom/ritonaviirom bez raltegravira ili raltegravirom bez darunavira/ritonavira (vidjeti dio 4.8).

Alergija na sulfonamide

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu skupinu. REZOLSTA se mora primjenjivati s oprezom kod bolesnika s poznatom alergijom na sulfonamide.

Hepatotoksičnost

Lijekom izazvan hepatitis (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) bio je prijavljen kod liječenja darunavirom/ritonaviirom. Tijekom kliničkog razvojnog programa (N = 3063), hepatitis je prijavljen kod 0,5% bolesnika koji su primali kombiniranu antiretrovirusnu terapiju darunavirom/ritonaviirom. Bolesnici s već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećani rizik za nastanak poremećaja funkcije jetre uključujući teške i potencijalno smrtonosne jetrene nuspojave. U slučaju istodobne antivirusne terapije za hepatitis B ili C, potrebno je slijediti relevantne informacije o lijeku koji postoje za te lijekove.

Prije početka terapije lijekom REZOLSTA moraju se provesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, te se bolesnike mora pratiti tijekom liječenja. Mora se razmotriti pojačano praćenje AST/ALT kod bolesnika s podležćim kroničnim hepatitisom, cirozom ili kod bolesnika koji su prije liječenja imali povišene vrijednosti transaminaza, posebno tijekom prvih nekoliko mjeseci liječenja.

Ako postoje dokazi o novoj ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povišenje jetrenih enzima i/ili simptome poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamne mokraće, osjetljivosti jetre, hepatomegalije), mora se odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

Bolesnici s pratećim bolestima

Oštećenje jetre

Sigurnost i djelotvornost darunavira i/ili kobicistata nisu ustanovljene kod bolesnika s teškim podležćim poremećajima jetre. REZOLSTA je stoga kontraindicirana kod bolesnika s teškim oštećenjem jetre. REZOLSTA se mora s oprezom primjenjivati kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre zbog povišenja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Dokazano je da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovaj učinak na kreatinin u serumu, koji dovodi do smanjenja procijenjenog klirensa kreatinina, mora se uzeti u obzir kada se REZOLSTA primjenjuje bolesnicima u kojih se na temelju procijenjenog klirensa kreatinina donose odluke o kliničkom liječenju, uključujući prilagodbu doza istodobno primijenjenih lijekova. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava za kobicistat.

REZOLSTA se ne smije započeti primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 70 ml/min ako se istodobno primjenjuje s jednim ili s više lijekova koji zahtijevaju prilagodbu doze temeljenu na klirensu kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovirdizoproksil (u obliku fumarata, fosfata ili sukcinata) ili adefovirdipivoksil) (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Nisu potrebne posebne mjere opreza ili prilagodbe doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega. S obzirom da darunavir i kobicistat imaju visok afinitet vezanja na proteine plazme, nije vjerojatno da bi se značajno uklonili hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Trenutno nema prikladnih podataka pomoću kojih bi se odlučilo je li istodobna primjena tenofovirdizoproksila i kobicistata povezana s povećanim rizikom za bubrežne nuspojave u usporedbi s režimima koji uključuju tenofovirdizoproksil bez kobicistata.

Bolesnici s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod bolesnika s hemofilijom tipa A i B koji su liječeni inhibitorima proteaze HIV-a. Kod nekih je bolesnika primijenjen dodatni faktor VIII. U više od polovice prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze HIV-a je nastavljeno ili je ponovno uvedeno u slučaju prekida liječenja. Pretpostavlja se da postoji uzročno posljedična povezanost, iako mehanizam djelovanja nije razjašnjen. Bolesnike s hemofilijom se stoga mora upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, u nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja, dok za debljanje nema čvrstog dokaza povezanog s bilo kojim posebnim liječenjem. Za nadzor lipida u krvi date su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je prikladno klinički liječiti.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeznačna (uključuje primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su naročito kod bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili s dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Bolesnike se mora savjetovati da potraže medicinski savjet ako osjete stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije (IRIS)

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme započinjanja kombinirane antiretrovirusne terapije (KART), može se pojaviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su reakcije obično zamijećene unutar prvih tjedana ili mjeseci od uvođenja KART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju uzrokuje *Pneumocystis jirovecii* (prije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptomi upale moraju se procijeniti te uvesti liječenje ako je potrebno. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima s darunavirom primijećena je reaktivacija herpesa simpleksa i herpesa zostera uz istodobno liječenje niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena prilikom imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.8).

Interakcije s lijekovima

Po život opasne i smrtonosne interakcije lijekova prijavljene su u bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) (vidjeti dio 4.5).

REZOLSTA se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom kojemu je potrebno farmakokinetičko pojačanje budući da preporuke doziranja za takve kombinacije nisu ustanovljene. REZOLSTA se ne smije uzimati istovremeno s lijekovima koji sadrže ritonavir ili režimima koji uključuju ritonavir ili kobicistat.

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Potreban je oprez tijekom prva dva tjedna liječenja lijekom REZOLSTA u slučaju prijelaza s ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača na kobicistat, naročito ako su doze bilo kojeg od istodobno primijenjenih lijekova titrirane ili prilagođene tijekom primjene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

Pomoćne tvari

REZOLSTA sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Budući da REZOLSTA sadrži darunavir i kobicistat, interakcije koje su identificirane s darunavirom (u kombinaciji s kobicistatom ili s niskom dozom ritonavira) ili s kobicistatom predodređuju interakcije koje se mogu pojaviti s lijekom REZOLSTA. Ispitivanja interakcija s darunavirom/kobicistatom, darunavirom/ritonavirirom i s kobicistatom provedena su samo u odraslih.

Lijekovi na koje može utjecati darunavir/kobicistat

Darunavir je inhibitor CYP3A, slabi inhibitor CYP2D6 i inhibitor P-gp-a. Kobicistat je inhibitor CYP3A temeljeno na mehanizmu i slabi inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibira transportere p-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19. Ne očekuje se da će kobicistat inducirati CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ili P-gp (MDR1). Istodobna primjena darunavira/kobicistata i lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP3A ili koji se transportiraju putem P-gp-a, BCRP-a, MATE1, OATP1B1 ili OATP1B3 može rezultirati povećanom sistematskom izloženošću takvim lijekovima, što može povećati ili produžiti njihov terapijski učinak i nuspojave.

REZOLSTA se ne smije kombinirati s lijekovima čiji je klirens u velikoj mjeri ovisan o CYP3A i za koje je povećana sistemska izloženost povezana s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (uski terapijski indeks).

Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s lijekovima čiji aktivni metaboliti nastaju putem CYP3A može dovesti do smanjenih koncentracija tih aktivnih metabolita u plazmi, što potencijalno može dovesti do gubitka njihovog terapijskog učinka. Ove interakcije su opisane u tablici interakcija u nastavku.

Lijekovi koji utječu na izloženost darunaviru/kobicistatu

Darunavir i kobicistat se metaboliziraju putem enzima CYP3A. Očekuje se da bi lijekovi koji induciraju aktivnost CYP3A povećavali klirens darunavira i kobicistata, rezultirajući sniženim

koncentracijama darunavira i kobicistata u plazmi (npr. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, gospina trava) (vidjeti dio 4.3 i tablicu interakcija ispod).

Istodobna primjena lijeka REZOLSTA i drugih lijekova koji inhibiraju CYP3A može smanjiti klirens darunavira i kobicistata i može rezultirati povišenim koncentracijama darunavira i kobicistata u plazmi (npr. antifungalni azoli poput klotrimazola). Ove interakcije su opisane u tablici interakcija ispod.

REZOLSTA se ne smije uzimati istodobno s lijekovima ili režimima koji uključuju ritonavir ili kobicistat. REZOLSTA se ne smije uzimati u kombinaciji s individualnim komponentama lijeka REZOLSTA (darunavirom ili kobicistatom). REZOLSTA se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekom kojemu je potrebno farmakokinetičko pojačanje jer preporuke za doziranje za takvu kombinaciju nisu ustanovljene.

Tablica interakcija

Očekivane interakcije između lijeka REZOLSTA i antiretrovirusnih i ne-antiretrovirusnih lijekova su navedene u tablici niže i temelje se na identificiranim interakcijama s darunavirom/ritonavir, darunavirom/kobicistatom i s kobicistatom.

Interakcijski profil darunavira ovisi o tome je li kao farmakokinetički pojačivač korišten ritonavir ili kobicistat, stoga su moguće različite preporuke za uzimanje darunavira s lijekovima u istodobnoj primjeni. U tablici ispod specifično je navedeno kada se preporuke za lijek REZOLSTA razlikuju od onih za darunavir pojačan s niskom dozom ritonavira. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za lijek PREZISTA.

Tablica 1 u nastavku s primjerima interakcija s drugim lijekovima nije sveobuhvatna, stoga je potrebno proučiti informacije o lijeku za svaki lijek koji se primjenjuje zajedno s lijekom REZOLSTA, kako bi se informirali o metabolizmu lijeka, putovima interakcije, potencijalnim rizicima i specifičnim aktivnostima koje treba poduzeti s obzirom na istodobnu primjenu.

Tablica 1 Interakcije i preporuke doza uz druge lijekove		
Primjeri lijekova prema terapijskom području	Interakcija	Preporuke vezane uz istodobnu primjenu
ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA HIV		
<i>Inhibitori prijenosa lanca integraze</i>		
Dolutegravir	Na temelju teorijskih postavki, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijeka REZOLSTA.	REZOLSTA i dolutegravir se mogu uzimati bez prilagodbe doza.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja pokazuju da raltegravir može uzrokovati umjereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Za sada ne postoji klinički značajan učinak raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi; REZOLSTA i raltegravir mogu se primijeniti bez prilagodbe doze.
<i>Nukleo(z)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
Didanozin 400 mg jedanput na dan	Na temelju teorijskih pretpostavki, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA se može istodobno primijeniti s didanozinom bez prilagodbe doze. Kada se didanozin primjenjuje istodobno s lijekom REZOLSTA, didanozin treba primijeniti na prazan želudac 1 sat prije ili 2 sata poslije lijeka REZOLSTA (koji se uzima s hranom).

Tenofovirdizoproksil*	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će lijek REZOLSTA povisiti koncentracije tenofovira u plazmi. (inhibicija P-glikoproteina)	REZOLSTA i tenofovirdizoproksil mogu se uzimati bez prilagodbe doza. Praćenje funkcije bubrega može biti indicirano kada se REZOLSTA daje u kombinaciji s tenofovirdizoproksilom, posebno kod bolesnika s podležućom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod bolesnika koji uzimaju nefrotoksične lijekove.
Emtricitabin/tenofoviralfenamid	Tenofoviralfenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabin/tenofoviralfenamida kada se uzima s lijekom REZOLSTA je 200/10 mg jedanput na dan.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Na temelju različitih puteva eliminacije drugih NRTI-ova, (tj. emtricitabina, lamivudina, stavudina i zidovudina) koji se primarno izlučuju putem bubrega, te abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP-om, ne očekuju se interakcije ovih lijekova i lijeka REZOLSTA.	REZOLSTA se može primijeniti s ovim NRTI lijekovima bez prilagodbe doze.
<i>Ne-nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)</i>		
Efavirenz	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će efavirenz sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REZOLSTA i efavirena. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za ritonavinom pojačan darunavir. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.
Etravirin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će etravirin sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REZOLSTA i etravirina. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za ritonavinom pojačan darunavir. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.
Nevirapin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će nevirapin sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi (CYP3A indukcija). Očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije nevirapina u plazmi (CYP3A inhibicija).	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REZOLSTA i nevirapina. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za ritonavinom pojačan darunavir. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.
Rilpivirin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije rilpivirina u plazmi. (CYP3A inhibicija)	REZOLSTA s rilpivirinom se može istodobno primijeniti bez prilagodbe doze, jer se ne očekuje da će očekivani porast koncentracije rilpivirina biti klinički značajan.

ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta na dan	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije maraviroka u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Kada se uzima istodobno s lijekom REZOLSTA preporučena doza maraviroka je 150 mg dva puta na dan. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za maravirok.
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzozin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije alfuzozina u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s alfuzozinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije alfentanila u plazmi.	Istodobna primjena s lijekom REZOLSTA može zahtijevati smanjenje doze alfentanila i zahtijeva praćenje rizika produljene ili odgođene respiratorne depresije.
ANTACIDI		
Aluminijev/magnezijev hidroksid Kalcijev karbonat	Na temelju teorijskih pretpostavki, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA i antacidi se mogu uzimati istodobno bez prilagodbe doze.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemijski) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepiridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Nužan je oprez, a praćenje terapijskih koncentracija se preporučuje za ove antiaritmike ako je dostupno kada se primjenjuje istodobno s lijekom REZOLSTA. Istodobna primjena amiodarona, bepridila, dronedarona, ivabradina, kinidina ili ranolazina i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Digoksin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije digoksina u plazmi. (inhibicija P-glikoproteina)	Preporučuje se inicijalno propisati najnižu moguću dozu digoksina bolesnicima na lijeku REZOLSTA. Doza digoksina mora se pažljivo titrirati kako bi se postigao željeni klinički učinak dok se procjenjuje ukupno kliničko stanje bolesnika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će klaritromicin povećati koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A inhibicija) Koncentracije klaritromicina mogu se povećati nakon istodobne primjene s lijekom REZOLSTA. (CYP3A inhibicija)	Nužan je oprez kada se klaritromicin kombinira s lijekom REZOLSTA. Za bolesnike s oštećenjem bubrega za preporučenu dozu klaritromicina mora se pogledati sažetak opisa svojstava lijeka za klaritromicin.

ANTIKOAGULANSI /INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Na temelju teorijskih pretpostavki istodobna primjena lijeka REZOLSTA s ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REZOLSTA s direktnim oralnim antikoagulansima (DOAK) koji se metaboliziraju putem CYP3A4 i transportiraju putem P-gp-a jer to može dovesti do povećanog rizika od krvarenja.
Dabigatraneteksilat Edoksaban	dabigatraneteksilat (150 mg): <u>jedna doza lijeka</u> <u>darunavir/kobicistat 800/150:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>jedanput na dan:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Potrebno je kliničko praćenje i smanjenje doze kada se istodobno s lijekom REZOLSTA primjenjuje DOAK koji se transportira putem P-gp-a, ali ne metabolizira putem CYP3A4, uključujući dabigatraneteksilat i edoksaban.
Tikagrelor	Na temelju teorijskih pretpostavki istodobna primjena lijeka REZOLSTA s tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina).	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s tikagrelorom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klopidogrel	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da istodobna primjena lijeka REZOLSTA s klopidogrelom snižava plazmatsku koncentraciju aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antitrombotičnu aktivnost klopidogrela.	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s klopidogrelom se ne preporučuje. Preporučuje se uzimanje drugih inhibitora agregacije trombocita na koje ne utječe CYP inhibicija ili indukcija (npr. prasugrel) (vidjeti dio 4.3).
Varfarin	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može promijeniti koncentracije varfarina u plazmi.	Preporučuje se praćenje internacionalnog normaliziranog omjera (INR) kada se varfarin primjenjuje istodobno s lijekom REZOLSTA.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Na temelju teorijskih pretpostavki, za te antikonvulzive se očekuje da će smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija).	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA i tih antikonvulziva je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Klonazepam	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije klonazepama. (CYP3A inhibicija)	Kada se REZOLSTA primjenjuje istodobno s klonazepamom, preporučuje se kliničko praćenje.
ANTIDEPRESIVI		
Biljni pripravci Gospina trava	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će gospina trava smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Istodobna primjena gospine trave i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Paroksetin Sertralin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih antidepresiva u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija) Međutim, prijašnji podaci s darunavirom pojačanim ritonavirom pokazali su smanjenje koncentracija tih antidepresiva u plazmi (nepoznat mehanizam); potonje bi moglo biti specifično za ritonavir.	Ako se ti antidepresivi trebaju uzimati s lijekom REZOLSTA preporučuje se kliničko praćenje i može biti potrebna prilagodba doze antidepresiva.
Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih antidepresiva u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	
ANTIDIJABETICI		
Metformin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije metformina u plazmi. (MATE1 inhibicija)	Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika i prilagodba doze metformina u bolesnika koji uzimaju lijek REZOLSTA.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitano.	Istodobna primjena domperidona s lijekom REZOLSTA je kontraindicirana.
ANTIFUNGICI		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Izavukonazol Posakonazol	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih antifungika u plazmi, a antifungici mogu povećati koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A inhibicija i/ili P-gp inhibicija)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje. Kada se zahtijeva istodobna primjena, dnevna doza itrakonazola ne smije prelaziti 200 mg.
Vorikonazol	Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se primjenjuju istodobno s lijekom REZOLSTA.	Vorikonazol se ne smije kombinirati s lijekom REZOLSTA osim ako se procijeni da omjer koristi i rizika opravdava primjenu vorikonazola.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije kolhicina u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ako je potrebno liječenje lijekom REZOLSTA preporučuje se smanjiti dozu kolhicina ili prekinuti liječenje kolhicinom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Kombinacija kolhicina i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.3).

ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije lumefantrina u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Kombinacija lijeka REZOLSTA i artemetera/lumefantrina može se primijeniti bez prilagodbe doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju se mora primjenjivati s oprezom.
LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će rifampicin smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Kombinacija rifampicina i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će ti lijekovi za liječenje infekcija mikobakterijama smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s rifabutinom i rifapentinom se ne preporučuje. Ako je kombinacija potrebna, preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta tjedno u određene dane (na primjer ponedjeljak-srijeda-petak). Potreban je strogi nadzor nuspojava povezanih s rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Dodatno smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dva puta tjedno možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu, te stoga može dovesti do rizika rezistencije na rifamicin i neuspjeha liječenja. U obzir se trebaju uzeti službene smjernice za prikladno liječenje tuberkuloze u bolesnika zaraženih HIV-om. Ova preporuka se razlikuje u odnosu na ritonavirom pojačan darunavir. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.
ANTINEOPLASTICI		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Koncentracije tih lijekova mogu se povišiti kada se primjenjuju istodobno s lijekom REZOLSTA potencijalno rezultirajući povećanjem štetnih događaja koji su obično povezani s tim lijekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinira s lijekom REZOLSTA.
Everolimus Irinotekan		Istodobna primjena everolimusa ili irinotekana i lijeka REZOLSTA se ne preporučuje.

ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI		
Perfenazin Risperidon Tioridazin	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih neuroleptika u plazmi. (CYP3A, CYP2D6 i/ili P-gp inhibicija)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se lijek REZOLSTA istodobno primjenjuje s perfenazinom, risperidonom ili tioridazinom. Za te neuroleptike razmotrite smanjenje doze kod istodobne primjene s lijekom REZOLSTA.
Lurasidon Pimozid Sertindol Kvetiapin		Kombinacija lurasidona, pimozida, kvetiapina ili sertindola i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih beta blokatora u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se lijek REZOLSTA istodobno primjenjuje s beta-blokatorima, te se mora uzeti u obzir niža doza beta-blokatora.
BLOKATORI KALCIJEVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih blokatora kalcijevih kanala u plazmi. (CYP3A i/ili CYP2D6 inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje terapijskih učinaka i nuspojava kada se ovi lijekovi primjenjuju istodobno s lijekom REZOLSTA.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A (uključujući betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon).	Na temelju teorijskih razmatranja, očekuje se da će REZOLSTA povisiti plazmatske koncentracije ovih kortikosteroida. (inhibicija CYP3A)	Istodobnom primjenom lijeka REZOLSTA i kortikosteroida (svi putevi primjene) koji se metaboliziraju putem CYP3A može se povećati rizik od razvoja sistemskih učinaka kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju. Ne preporučuje se istodobna primjena s kortikosteroidima koji se metaboliziraju putem CYP3A, osim kada potencijalna korist za bolesnika nadmašuje rizik, a u tom slučaju je bolesnike potrebno pratiti radi eventualnih sistemskih učinaka kortikosteroida. Potrebno je uzeti u obzir zamjenske kortikosteroide koji manje ovise o metabolizmu putem CYP3A, npr. beklometazon, osobito za dugoročnu primjenu.
Deksametazon (sistemi)	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će (sistemi) deksametazon smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija)	Sistemi deksametazon se mora primjenjivati s oprezom kada se kombinira s lijekom REZOLSTA.

ANTAGONISTI RECEPTORA ENDOTELINA		
Bosentan	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će bosentan is smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A indukcija) Očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije bosentana u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA i bosentana se ne preporučuje.
ANTIVIRUSNI LIJEKOVI DIREKTNOG DJELOVANJA NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori		
Elbasvir/grazoprevir	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može povećati izloženost grazopreviru. (OATP1B i CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s elbasvirom/grazoprevirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3 inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena lijeka REZOLSTA s glekaprevirom/pibrentasvirom.
INHIBITORI HMG-CoA REDUKTAZE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg jedanput na dan): atorvastatin AUC ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} NO Rosuvastatin (10 mg jedanput na dan): rosuvastatin AUC ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} NO Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina i simvastatina u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili transporta)	Istodobna primjena inhibitora HMG CoA reduktaze i lijeka REZOLSTA može povećati koncentracije lijeka za snižavanje lipida u plazmi, što može dovesti do štetnih događaja poput miopatije. Kada je poželjna primjena inhibitora HMG CoA reduktaze i lijeka REZOLSTA, preporučeno je započeti s najnižom dozom i titrirati ju na višu do željenog kliničkog učinka i pri tom pratiti sigurnost.
Lovastatin Simvastatin		Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s lovastatinom i simvastatinom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
DRUGI LIJEKOVI KOJI MODIFICIRAJU LIPIDE		
Lomitapid	Na temelju teorijskih pretpostavki, očekuje se da će REZOLSTA povećati izloženost lomitapidu kada se primjenjuju istodobno. (CYP3A inhibicija)	Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Na temelju teorijskih pretpostavki, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA se može istodobno primijeniti s antagonistima H ₂ -receptora bez prilagodbe doze.

IMMUNOSUPRESIVI		
Ciklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih imunosupresiva u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Kod istodobne primjene, mora se pratiti terapijski učinak imunosupresivnog lijeka. Istodobna primjena everolimusa i lijeka REZOLSTA se ne preporučuje.
INHALACIJSKI BETA AGONISTI		
Salmeterol	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije salmeterola u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Ne preporučuje se istodobna primjena salmeterola i lijeka REZOLSTA. Kombinacija može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnog štetnog događaja sa salmeterolom, uključujući produljenje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.
NARKOTIČKI ANALGETICI / LIJEČENJE OVISNOSTI O OPIOIDNIM LIJEKOVIMA		
Buprenorfin/nalokson	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može povećati koncentracije buprenorfina i/ili norbuprenorfina u plazmi.	Prilagodba doze buprenorfina možda neće biti potrebna kada se primjenjuje istodobno s lijekom REZOLSTA ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova opijatne toksičnosti.
Metadon	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može povećati koncentracije metadona u plazmi. Kod darunavira pojačanog ritonaviro, zapaženo je malo smanjenje koncentracije metadona u plazmi. Za više detalja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za darunavir.	Ne očekuje se prilagodba doze metadona kada se započinje istodobna primjena s lijekom REZOLSTA. Preporučuje se kliničko praćenje, jer će se za neke bolesnike možda morati prilagoditi terapija održavanja.
Fentanil Oksikodon Tramadol	Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može povećati koncentracije tih analgetika u plazmi. (CYP2D6 i/ili CYP3A inhibicija)	Preporučeno je kliničko praćenje kada se REZOLSTA istodobno primjenjuje s tim analgeticima.
KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA		
Drospirenon (3 mg jedanput na dan) Etinilestradiol (0,02 mg jedanput na dan) Noretindron	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C _{max} ↑ 15% drospirenon C _{min} NO etinilestradiol AUC ↓ 30% etinilestradiol C _{max} ↓ 14% etinilestradiol C _{min} NO Na temelju teorijskih pretpostavki REZOLSTA može promijeniti koncentracije noretindrona u plazmi. (CYP3A inhibicija, UGT/SULT indukcija)	Preporučuju se druge ili zamjenske kontracepcijske mjere kada se kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s lijekom REZOLSTA. U bolesnica koje koriste estrogene kao hormonsku nadomjesnu terapiju trebaju se klinički pratiti znakovi estrogenske deficijencije. Kada se REZOLSTA istodobno primjenjuje s lijekovima koji sadrže drospirenon preporučuje se kliničko praćenje radi rizika od nastanka hiperkalemije.
ANTAGONISTI OPIOIDA		
Naloksefol	Nije ispitano.	Istodobna primjena lijeka REZOLSTA s naloksefolom je kontraindicirana.

INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)		
Za liječenje erektilne disfunkcije Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih inhibitora PDE-5 u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Mora se s oprezom istodobno primjenjivati inhibitori PDE-5 za liječenje erektilne disfunkcije s lijekom REZOLSTA. Ako je istodobna primjena lijeka REZOLSTA indicirana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada su preporučene sljedeće doze: jednokratna doza sildenafilu ne prelazi 25 mg u 48 sati, jednokratna doza vardenafila ne prelazi 2,5 mg u 72 sata ili jednokratna doza tadalafila ne prelazi 10 mg u 72 sata. Kombinacija avanafila i lijeka REZOLSTA je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Za liječenje plućne arterijske hipertenzije Sildenafil Tadalafil	Na temelju teorijskih pretpostavki očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije tih inhibitora PDE-5 u plazmi. (CYP3A inhibicija)	Nije ustanovljena sigurna i učinkovita doza sildenafilu za liječenje pulmonalne arterijske hipertenzije s istodobnom primjenom lijeka REZOLSTA. Povećana je mogućnost od štetnih događaja povezanih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Stoga je istodobna primjena lijeka REZOLSTA i sildenafilu kada se primjenjuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila za liječenje plućne arterijske hipertenzije i lijeka REZOLSTA.
INHIBITORI PROTONSKE PUMPE		
Dekslanzoprazol Esomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na temelju teorijskih pretpostavki, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA može biti primijenjena istodobno s inhibitorima protonske pumpe bez prilagodbe doze.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se darunavir ili kobicistat u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na štakorima pokazala su da se darunavir izlučuje u mlijeko i u visokim razinama (1000 mg/kg/dan) dovodi do toksičnosti u mladunčadi. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se kobicistat izlučuje u mlijeko. Žene koje primaju lijek REZOLSTA mora se uputiti da ne doje zbog mogućih nuspojava u dojenčadi.

Kako bi se izbjeglo prenošenje HIV-a na dojenče, preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku darunavira ili kobicistata na plodnost u ljudi. Nije bilo učinaka na parenje ili plodnost u životinja (vidjeti dio 5.3). Temeljeno na ispitivanjima na životinjama, ne očekuje se učinak lijeka REZOLSTA na parenje ili plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

REZOLSTA malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljena je omaglica kod nekih bolesnika tijekom liječenja režimima koji su sadržavali darunavir primijenjen istodobno s kobicistatom, što se mora imati na umu kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost vožnje ili upravljanja strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil lijeka REZOLSTA temelji se na dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja darunavira pojačanog bilo kobicistatom bilo ritonavinom, iz kliničkih ispitivanja kobicistata i iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet za darunavir/ritonavir.

Budući da REZOLSTA sadrži darunavir i kobicistat, mogu se očekivati nuspojave povezane sa svakom od pojedinih komponenti.

Prema objedinjenim podacima iz kliničkog ispitivanja faze III GS-US-216-130 i skupine liječene lijekom REZOLSTA u ispitivanju faze III TMC114FD2HTX3001, najčešće prijavljene nuspojave bile su proljev (23%), mučnina (17%), osip (13%) i glavobolja (10%). Ozbiljne nuspojave bile su dijabetes melitus, preosjetljivost (na lijek), upalni sindrom imunološke rekonstitucije, osip, Stevens-Johnsonov sindrom i povraćanje. Sve ove ozbiljne nuspojave na lijek pojavile su se kod jednog (0,1%) ispitanika osim osipa kod 4 (0,6%) ispitanika.

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom kliničkog razvojnog programa darunavira/ritonavira i spontano prijavljene su proljev, mučnina, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne nuspojave su akutno zatajenje bubrega, infarkt miokarda, upalni sindrom imunološke rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, proljev, hepatitis i pireksija.

U analizi nakon 96 tjedana liječenja, sigurnosni profil darunavira/ritonavira od 800/100 mg jedanput na dan u prethodno neliječenih ispitanika bio je sličan profilu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dva puta na dan u prethodno liječenih ispitanika, osim mučnine koja je češće opažena u prethodno neliječenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u Tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti. Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2 Nuspojave s darunavirom/kobicistatom u odraslih bolesnika	
Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Nuspojava
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	
Često	preosjetljivost (na lijek)
manje često	upalni sindrom imunološke rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	
Često	anoreksija, hiperkolesterolemija, hipertrigliceridemija
manje često	dijabetes melitus, dislipidemija, hiperglikemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	nenormalni snovi
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
vrlo često	glavobolja
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
vrlo često	proljev, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija
manje često	akutni pankreatitis, povišeni enzimi pankreasa
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
često	povišeni enzimi jetre
manje često	hepatitis*, citolitički hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
vrlo često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizirani osip i alergijski dermatitis)
često	pruritus
manje često	Stevens-Johnsonov sindrom [#] , angioedem, urtikarija
rijetko	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima*
nepoznato	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
često	mialgija
manje često	osteonekroza*
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	
rijetko	kristalna nefropatija* [§]
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	
manje često	ginekomastija*
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
često	umor, astenija

<i>Pretrage</i>	
često	povišen kreatinin u krvi
* ove nuspojave nisu bile prijavljene tijekom iskustva iz kliničkog ispitivanja s darunavirom/kobicistatom ali su zabilježene pri liječenju s darunavirom/ritonavirom te se također mogu očekivati s darunavirom/kobicistatom. # Kad se u obzir uzmu i podaci iz kliničkog ispitivanja darunavira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralfenamida, Stevens-Johnsonov sindrom zabilježen je rijetko (u 1 od 2551 ispitanika), što odgovara podacima iz programa kliničkih ispitivanja darunavira/ritonavira (vidjeti odlomak „Teške kožne reakcije“ u dijelu 4.4). § Nuspojava utvrđena nakon stavljanja lijeka u promet. Prema smjernicama o Sažetku opisa svojstava lijeka (2. revizija, rujan 2009.), učestalost ove nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet utvrđena je primjenom „trojnog pravila“ (razmjera).	

Opis odabranih nuspojava

Osip

U kliničkim ispitivanjima s darunavirom/ritonavirom i darunavirom/kobicistatom, osip je bio uglavnom blag do umjeren, a često se javljao unutar prva četiri tjedna liječenja i nestao je s nastavkom doziranja (vidjeti dio 4.4). Objedinjeni podaci iz ispitivanja s jednom skupinom u kojem je darunavir od 800 mg jedanput na dan ispitivan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan i drugim antiretrovirusnim lijekovima te iz jedne skupine u ispitivanju u kojem su se primjenjivali REZOLSTA u dozi od 800/150 mg jedanput na dan i drugi antiretrovirusni lijekovi pokazali su da je 1,9% bolesnika prekinulo liječenje zbog osipa.

Metabolički parametri

Tijekom antivirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišena kreatin fosfokinaza (CPK), mialgija, miozitis i rijetko rabdomioliza bili su prijavljeni uz primjenu inhibitora proteaze HIV-a, osobito u kombinaciji s NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Učestalost osteonekroze nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Upalni sindrom imunološke rekonstitucije

Kod bolesnika inficiranih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u vrijeme početka liječenja kombiniranom antiretrovirusnom terapijom (KART) može nastati upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Pojava autoimunih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) također je bila prijavljena; međutim, prijavljeno vrijeme do nastanka je jako varijabilno, te ovi događaji mogu nastati puno mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4).

Krvarenje u bolesnika s hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje u bolesnika s hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje procijenjenog klirensa kreatinina

Pokazalo se da kobicistat smanjuje procijenjeni klirens kreatinina radi inhibicije bubrežne tubularne sekrecije kreatinina. Porast kreatinina u serumu radi inhibitornog učinka kobicistata općenito ne prelazi 0,4 mg/dl.

Učinak kobicistata na kreatinin u serumu ispitivan je u ispitivanju faze I u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega ($eGFR \geq 80$ ml/min, $n = 12$), te kod blagog do umjerenog oštećenja bubrega ($eGFR: 50-79$ ml/min, $n = 18$). Promjena procijenjene brzine glomerularne filtracije izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj metodi ($eGFR_{CG}$) u odnosu na početnu bila je uočena u roku od 7 dana nakon početka liječenja s kobicistatom od 150 mg među ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min), te s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Ova sniženja $eGFR_{CG}$ bila su reverzibilna nakon prestanka uzimanja kobicistata i nisu utjecala na stvarnu brzinu glomerularne filtracije, što je određeno klirensom probnog lijeka ioheksola.

U ispitivanju faze III s jednom skupinom (GS-US-216-130), zabilježen je pad $eGFR_{CG}$ u 2. tjednu, koji je ostao stabilan do 48. tjedna. Srednja vrijednost promjene $eGFR_{CG}$ u odnosu na početnu bila je -9,6 ml/min u 2. tjednu, i -9,6 ml/min u 48. tjednu. U skupini liječenoj lijekom REZOLSTA u ispitivanju faze III TMC114FD2HTX3001 srednja vrijednost promjene $eGFR_{CG}$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila je -11,1 ml/min u 48. tjednu, dok je srednja vrijednost promjene $eGFR_{cistatin\ C}$ u odnosu na početnu vrijednost iznosila +2,9 ml/min/1,73 m² u 48. tjednu.

Za više informacija, pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost darunavira u kombinaciji s kobicistatom ocjenjivala se u kliničkom ispitivanju GS-US-216-0128 u virološki suprimiranih adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg (kohorta 1; N = 7) i u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg (kohorta 2; N = 8). Analize sigurnosnih podataka iz ovog ispitivanja provedenog na ograničenom broju adolescentnih i pedijatrijskih ispitanika u dobi od najmanje 6 godina nisu ukazale na nove sigurnosne probleme u odnosu na poznati sigurnosni profil u odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije

Bolesnici istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Informacije o primjeni lijeka REZOLSTA u bolesnika koji su istodobno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C su ograničene. Od 1968 prethodno liječenih bolesnika, a primali su darunavir primijenjen istodobno s ritonavirovom od 600/100 mg dva puta na dan, 236 bolesnika bilo je istodobno inficirano hepatitisom B ili C. Bolesnici s takvom koinfekcijom češće su imali povišene početne jetrene transaminaze i one neposredno uzrokovane liječenjem nego bolesnici bez kroničnog virusnog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo akutnog predoziranja kod ljudi lijekom REZOLSTA ili darunavirom u kombinaciji s kobicistatom je ograničeno. Jednokratne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralne otopine same i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji s ritonavirovom primjenjivale su se zdravim dobrovoljcima bez neželjenih simptomatskih učinaka.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje lijekom REZOLSTA. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa bolesnika. S obzirom da darunavir i kobicistat imaju visoki afinitet vezanja na proteine, nije vjerojatno da bi dijaliza bila korisna za značajnije uklanjanje djelatnih tvari.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, antivirotici za liječenje infekcije HIV-om, kombinacije ATK oznaka: J05AR14

Mehanizam djelovanja

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (K_D od $4,5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cijepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u stanicama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Kobicistat je inhibitor citokroma P450 podskupine CYP3A temeljeno na mehanizmu. Inhibicija metabolizma posredovanog s CYP3A kobicistatom, povećava sistemska izloženost supstratima CYP3A, poput darunavira, čija je bioraspoloživost ograničena i poluvijek skraćen radi metabolizma ovisnog o CYP3A.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1, te laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-stanica, humanim mononuklearnim stanicama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima s medijanom vrijednosti EC_{50} u rasponu od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 skupine M (A, B, C, D, E, F, G) i skupine O primarno izolata s EC_{50} vrijednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nM. Te vrijednosti EC_{50} prilično su ispod 50% raspona koncentracija stanične toksičnosti od 87 μM do > 100 μM .

Kobicistat nema detektabilnu antivirusnu aktivnost protiv HIVa-1 i ne antagonizira antivirusni učinak darunavira.

Rezistencija

In vitro selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 bila je dugotrajna (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli rasti u prisutnosti darunavira u koncentracijama iznad 400 nM. Virusni odabrani u tim uvjetima, koji su pokazivali smanjenu osjetljivost na darunavir, (raspon: 23–50 puta) imali su 2 do 4 supstitucije aminokiselina u genu proteaze. Snižena osjetljivost nastajućih virusa na darunavir u eksperimentu odabira ne može se objasniti nastankom ovih mutacija proteaza.

Darunavir je uzrok profila rezistencije lijeka REZOLSTA. Radi nedostatka antivirusne aktivnosti, kobicistat ne utječe na odabir bilo koje mutacije za rezistenciju HIV-a. Profil rezistencije lijeka REZOLSTA podupiru dva ispitivanja faze III koja su provedena s darunavirom/ritonavirom u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (ARTEMIS) i u bolesnika koji su prethodno liječeni (ODIN) i analiza podataka nakon 48 tjedana iz ispitivanja GS-US-216-130 za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni i bolesnike koji su prethodno liječeni.

U bolesnika koji prethodno nisu liječeni antiretrovirusnom terapijom (ART) i koji su bili liječeni prvi put lijekom REZOLSTA ili darunavirom/ritonavirom 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART-om i u bolesnika liječenih ART-om bez mutacija povezanih s rezistencijom (RAM) na darunavir koji su primali lijek REZOLSTA ili darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan u kombinaciji s drugim ART-om, bile su zapažene niske stope razvoja rezistentnog HIV-1 virusa. Tablica 3 u nastavku pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaza i gubitak osjetljivosti na HIV PI kod viroloških neuspjeha na ishodu ispitivanja GS-US-216-130, ARTEMIS i ODIN.

Tablica 3					
	GS-US-216-130^a		ARTEMIS^b	ODIN^b	
	Prethodno nisu liječeni darunavir/ kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N = 295	Prethodno liječeni darunavir/ kobicistat 800/150 mg jedanput na dan N = 18	Prethodno nisu liječeni darunavir/ kobicistat 800/100 mg jedanput na dan N = 343	Prethodno liječeni darunavir/ kobicistat 800/100 mg jedanput na dan N = 294	Prethodno liječeni darunavir/ kobicistat 600/100 mg dva puta na dan N = 296
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i sparni genotip koji su razvili mutacije ^c na ishodu, n/N					
Primarne (velike) IP mutacije	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
IP RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Broj ispitanika s virološkim neuspjehom i odgovarajući fenotip koji pokazuju gubitak osjetljivosti na IP na ishodu u usporedbi s onim na početku ^d , n/N					
HIV PI					
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 neuspjesi odabrani za ispitivanje rezistencije bili su definirani kao: nikada nije došlo do supresije: HIV-1 RNA < 1 log₁₀ smanjenje u odnosu na početnu vrijednost i ≥ 50 kopija/ml u 8. tjednu, potvrđeno pri slijedećoj posjeti; povratak: HIV-1 RNA < 50 kopija/ml nakon čega je potvrđena HIV-1 RNA ≥ 400 kopija/ml ili potvrđen porast > 1 log₁₀ HIV-1 RNA u odnosu na nadir; prekidi s HIV-1 RNA ≥ 400 kopija/ml na zadnjoj posjeti
- ^b Virološki neuspjesi temeljeni na TLOVR ne-VF cenzoriranom algoritmu (HIV-1 RNA > 50 kopija/ml)
- ^c IAS-USA liste
- ^d Kod GS-US-216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Križna rezistencija

Kod viroloških neuspjeha u ispitivanju GS-US-216-130 nije opažena križna rezistencija s drugim IP HIV-a. Za podatke iz ARTEMIS i ODIN ispitivanja pogledajte tablice iznad.

Klinički rezultati

Darunavir uzrokuje antiretroviruski učinak lijeka REZOLSTA. Aktivnost kobicistata kao farmakokinetičkog pojačivača za darunavir dokazana je u farmakokinetičkim ispitivanjima. U tim farmakokinetičkim ispitivanjima, izloženost darunaviru od 800 mg pojačanom s kobicistatom od 150 mg bila je dosljedna onoj uočenoj pri pojačavanju s ritonavinom od 100 mg. Darunavir je kao komponenta lijeka REZOLSTA bioekvivalentan darunaviru od 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan koji su primijenjeni istodobno kao pojedinačni lijekovi (vidjeti dio 5.2).

Dokaz djelotvornosti lijeka REZOLSTA jedanput na dan temelji se na analizi podataka iz ispitivanja u trajanju 48 tjedana GS-US-216-130 u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i bolesnika koji su liječeni ART-om, ispitivanja TMC114FD2HTX3001 u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om i dva ispitivanja faze III ARTEMIS i ODIN koja su provedena s darunavirom/ritonavinom od 800/100 mg jedanput na dan u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om odnosno bolesnika koji su liječeni ART-om.

Opis kliničkih ispitivanja lijeka REZOLSTA u odraslih

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 150 mg kobicistata jedanput na dan u ART-naivnih i ART-iskusnih bolesnika

GS-US-216-130 je otvoreno ispitivanje faze III s jednom skupinom koje je procijenilo farmakokinetiku, sigurnost, podnošljivost i djelotvornost darunavira s kobicistatom u 313 HIVom-1 inficiranih odraslih bolesnika (295 prethodno neliječenih i 18 prethodno liječenih). Ti bolesnici su primili darunavir od 800 mg jedanput na dan u kombinaciji s kobicistatom od 150 mg jedanput na dan

i optimizirani osnovni režim (OOR) liječenja po odabiru ispitivača koji se sastojao od 2 aktivna NRTI-ja.

Bolesnici inficirani s HIVom-1 koji su bili podobni za uključenje u ovo ispitivanje na probiru su imali genotip koji nije pokazivao RAM na darunavir i HIV-1 RNA ≥ 1000 kopija/ml u plazmi. Tablica 4 u nastavku pokazuje podatke djelotvornosti iz analize nakon 48 tjedana iz GS-US-216-130 ispitivanja:

Tablica 4			
	GS-US-216-130		
Ishodi u 48. tjednu	Prethodno nisu liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N = 295	Prethodno liječeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N = 18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + OOR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrijednost HIV-1 RNA log promjene u odnosu na početnu (log ₁₀ kopija/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrijednost promjene broja CD4 ⁺ stanica u odnosu na početni ^b	+174	+102	+170

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Prenesena pripisana vrijednost zadnjeg opažanja (od engl. *Last Observation Carried Forward imputation*)

Djelotvornost kombinacije darunavir/kobicistat u fiksnoj dozi od 800/150 mg jedanput na dan u bolesnika koji prethodno nisu liječeni ART-om

TMC114FD2HTX3001 je randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze III provedeno radi ocjene djelotvornosti i sigurnosti darunavira/kobicistata/emtricitabina/tenofoviralafenamida u odnosu na kombinaciju fiksnih doza darunavira/kobicistata + emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat. U skupini koja je primala kombinaciju fiksnih doza darunavira/kobicistata bila su liječena 363 prethodno neliječena odrasla bolesnika s infekcijom virusom HIV-1.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici s infekcijom virusom HIV-1 koji su u plazmi imali ≥ 1000 kopija/ml HIV-1 RNA. U Tablici 5 u nastavku prikazani su podaci o djelotvornosti nakon 48 tjedana u skupini koja je primala darunavir/kobicistat u ispitivanju TMC114FD2HTX3001:

Tablica 5	
	TMC114FD2HTX3001 (skupina koja je primala darunavir/kobicistat)
Ishodi u 48. tjednu	Prethodno neliječeni bolesnici koji su primali darunavir/kobicistat 800/150 mg jedanput na dan + emtricitabin/tenofovirdizoproksilfumarat N = 363
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^a	321 (88,4%)
Virološki neuspjeh ^a	12 (3,3%)
Bez podataka o virološkom odgovoru tijekom 48 tjedana ^a	30 (8,3%)
Srednja vrijednost promjene broja CD4 ⁺ stanica u odnosu na početni ^b	+173,8

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava (engl. *snapshot algorithm*).

^b Bolesnik koji nije završio ispitivanje zabilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0.

Opis kliničkih ispitivanja darunavira/ritonavira u odraslih

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u ART-naivnih bolesnika

Dokaz djelotvornosti darunavira/ritonavira 800/100 mg jedanput na dan temelji se na analizi podataka dobivenih nakon 192 tjedna randomiziranog, kontroliranog, otvorenog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, provedenog u bolesnika inficiranih HIV-1 prethodno neliječenih s ART-om, u kojem se uspoređivao darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan i kombinacija lopinavir/ritonavir 800/200 mg po danu (primijenjena dva puta na dan ili jedanput na dan). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim koji se sastojao od tenofovirdizoproksilfumarata 300 mg jedanput na dan i emtricitabina 200 mg jedanput na dan.

U Tablici 6 u nastavku prikazani su podaci analiza djelotvornosti primjene nakon 48 i 96 tjedana ispitivanja ARTEMIS:

Tablica 6						
ARTEMIS						
	48. tjeđan ^a			96. tjeđan ^b		
<i>Ishodi</i>	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan N = 346	Razlika lijećenja (95% CI razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedanput na dan N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg na dan N = 346	Razlika lijećenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^c Svi bolesnici	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
S početnom HIV-RNA < 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
S početnom HIV-RNA ≥ 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
S početnim brojem CD4+ stanica < 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
S početnim brojem CD4+ stanica ≥ 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
Medijan promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Podaci dobiveni analizama u 48. tjeđnu

^b Podaci dobiveni analizama u 96. tjeđnu

^c Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^d Na temelju normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^e Bolesnik koji nije završio ispitivanje ubilježen je kao neuspjeh: bolesnicima koji su prijevremeno prekinuli ispitivanje pripisana je promjena jednaka 0

Analiza nakon 48 tjedana pokazala je neinferiornost u virološkom odgovoru na lijećenje darunavirom/ritonavirirom, definiranu kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (pri unaprijed definiranoj margini neinferiornosti od 12%) i za populaciju namijenjenu za lijećenje (engl. *Intent-To-Treat*, ITT) i za populacije na protokolu (engl. *On Protocol*, OP). Ti su rezultati potvrđeni analizom podataka u 96. tjeđnu lijećenja u ispitivanju ARTEMIS. Ti su rezultati održani do 192 tjedna lijećenja u ispitivanju ARTEMIS.

Djelotvornost darunavira od 800 mg jedanput na dan primijenjenog istodobno sa 100 mg ritonavira jedanput na dan u ART-iskusnih bolesnika

ODIN je randomizirano, otvoreno ispitivanje faze III koje je usporedilo darunavir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan naspram darunavira/ritonavira 600/100 mg dva puta na dan u ART-iskusnih bolesnika inficiranih s HIV-1, a na probiru pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa u tih bolesnika nije pokazalo darunavir RAM (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) dok je probir HIV-1 RNA bio > 1000 kopija/ml. Analiza djelotvornosti temeljila se na liječenju od 48 tjedana (vidjeti Tablicu 7 u nastavku). U obje skupine primijenjen je optimizirani osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

Tablica 7			
ODIN			
Ishodi	48.tjedan		
	darunvir/ritonavir 800/100 mg jedanput na dan + OOR N = 294	darunvir/ritonavir 600/100 mg dva puta na dan + OOR N = 296	Razlika liječenja (95% CI razlike)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
S početnom HIV-1 RNA (kopija/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100 000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
S početnim brojem CD4+ stanica (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)
Ostalo	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrijednost promjene broja CD4+ stanica u odnosu na početni (x 10 ⁶ /l) ^c	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Pripisane vrijednosti izračunate prema TLOVR algoritmu

^b Na temelju normalne aproksimacije razlike % odgovora

^c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Razlika srednjih vrijednosti

^e Prenesena pripisana vrijednost zadnjeg opažanja

Nakon 48 tjedana, pokazalo se da virološki odgovor definiran kao postotak bolesnika s razinom u plazmi HIV-1 RNA < 50 kopija/ml nije inferioran uz liječenje uz darunavir/ritonavir od 800/100 mg jedanput na dan (pri prethodno definiranoj granici neinferiornosti od 12%) u usporedbi s darunavirom/ritonavirom od 600/100 mg dva puta na dan u ITT i OP populacijama.

Bolesnici s jednom ili više mutacija povezanih s rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili HIV-1 RNA $\geq 100 000$ kopija/ml ili brojem CD4+ stanica < 100 stanica x 10⁶/l (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4) ne smiju uzimati lijek REZOLSTA. Za bolesnike s drugim podtipovima HIV-1 osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika, sigurnost i antivirusna aktivnost darunavira i kobicistata u dozama i formulacijama koje su odobrene kao zasebni lijekovi i u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima ocjenjivale su se u otvorenom ispitivanju (GS-US-216-0128) u virološki suprimiranih adolescenata (kohorta 1, n = 7) i djece (kohorta 2, n = 8) s infekcijom virusom HIV-1 u dobi od 6 do manje od 18 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg.

Adolescentni ispitanici u dobi od 12 do manje od 18 godina primali su darunavir u dozi od 800 mg i kobicistat u dozi od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) te najmanje 2 NRTI-ja jedanput na dan. Djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg primala su darunavir (u dozi od 600, 675 ili 800 mg, ovisno o tjelesnoj težini) i kobicistat u dozi od 150 mg (u obliku zasebnih tableta) te najmanje 2 NRTI-ja jedanput na dan.

U Tablici 8 u nastavku prikazane su glavne mjere ishoda vezane uz antivirusnu aktivnost za te dvije kohorte.

Tablica 8 Virološki ishodi u 48. tjednu u virološki suprimirane djece i adolescenata prethodno liječenih antiretrovirusnom terapijom		
GS-US-216-0128		
Ishodi u 48. tjednu	Kohorta 1^b Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N = 7)	Kohorta 2^c Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI-ja (N = 8)
HIV-1 RNA < 50 kopija/ml prema algoritmu za globalnu snimku distribuiranog sustava američke Uprave za hranu i lijekove (engl. <i>FDA snapshot</i>)	85,7% (6)	100% (8)
Promjena medijana postotka CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-6,1%	0,75%
Promjena medijana broja CD4+ stanica od početne vrijednosti ^a	-342 stanice/mm ³	-20 stanica/mm ³

^a Bez imputacije (opaženi podaci).

^b Kohorta 1 = adolescenti u dobi od 12 do manje od 18 godina i tjelesne težine najmanje 40 kg

^c Kohorta 2 = djeca u dobi od 6 do manje od 12 godina i tjelesne težine najmanje 25 kg

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka REZOLSTA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV-1 infekcije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

U ispitivanju bioraspoloživosti pokazalo se da je izloženost darunaviru bila usporediva između lijeka REZOLSTA i darunavira/ritonavira od 800/100 mg jedanput na dan u stanju dinamičke ravnoteže i stanju sitosti u zdravih ispitanika.

Bioekvivalencija između lijeka REZOLSTA i darunavira/kobicistata primijenjenih istodobno kao pojedinačnih komponenti bila je ustanovljena u zdravih ispitanika u stanju sitosti i natašte za dozu od 800/150 mg te u stanju sitosti za dozu od 675/150 mg.

Apsorpcija

Darunavir

Apsolutna peroralna bioraspoloživost jednokratne doze od 600 mg samog darunavira je približno 37%.

Darunavir se apsorbirao brzo nakon peroralne primjene lijeka REZOLSTA u zdravih dobrovoljaca. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi uz prisustvo kobicistata općenito se postiže unutar 3 do 4,5 sati. Nakon peroralne primjene lijeka REZOLSTA u zdravih dobrovoljaca, maksimalna koncentracija u plazmi bila je zapažena 2 do 5 sati nakon uzimanja doze.

Kada se primjenjuje s hranom, relativna izloženost darunaviru je 1,7-puta veća u usporedbi na unos bez hrane. Stoga se tablete lijeka REZOLSTA moraju uzimati s hranom. Vrsta hrane ne utječe na izloženost lijeku REZOLSTA.

Distribucija

Darunavir

Darunavir se približno 95% veže na proteine plazme. Darunavir se primarno veže na α_1 -kiselih glikoprotein plazme.

Nakon intravenske primjene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) i povećao se na $131 \pm 49,9$ l (srednja vrijednost $\pm$ SD) u prisutnosti 100 mg ritonavira dva puta na dan.

Kobicistat

Kobicistat je 97 do 98% vezan na proteine plazme u ljudi, a srednja vrijednost omjera koncentracije lijeka između plazme i krvi je bila otprilike 2.

Biotransformacija

Darunavir

In vitro ispitivanja s humanim jetrenim mikrosomima pokazuju da darunavir primarno prolazi put oksidativnog metabolizma. Darunavir se ekstenzivno metabolira putem jetrenog CYP sustava, gotovo isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavira na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većinu radioaktivnosti u plazmi nakon jednokratne doze od 400/100 mg darunavira s ritonavirom treba pripisati ishodišnoj djelatnoj tvari. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Kobicistat

Kobicistat se metabolizira putem oksidacije posredovane CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) te ne prolazi glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene ^{14}C -kobicistata, 99% cirkulirajuće radioaktivnosti u plazmi bio je nepromijenjeni kobicistat. Niske razine metabolita opažene su u mokraći i stolici i ne pridonose inhibitornoj aktivnosti kobicistata na CYP3A.

Eliminacija

Darunavir

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira s ritonavirom, približno 79,5% odnosno 13,9% primijenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći. 41,2% odnosno 7,7% primijenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno mokraći u nepromijenjenom obliku. Terminalno poluvrijeme eliminacije darunavira bilo je približno 15 sati kad se kombinirao s ritonavirom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisutnosti niske doze ritonavira bio je 32,8 l/h, odnosno 5,9 l/h.

Kobicistat

Nakon peroralne primjene ^{14}C kobicistata 86% i 8,2% doze izolirano je u fecesu, odnosno mokraći. Medijan terminalnog poluvijeka kobicistata u plazmi nakon primjene lijeka REZOLSTA iznosi oko 3-4 sata.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci o farmakokinetici pojedinačnih sastavnica lijeka REZOLSTA ukazuju na to da nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti darunaviru ili kobicistatu između odraslih i adolescenata ili djece tjelesne težine najmanje 25 kg nakon jednokratne primjene darunavira/kobicistata kao zasebnih lijekova u bolesnika s infekcijom virusom HIV-1 (vidjeti Tablicu 9 u nastavku).

Tablica 9 Sažetak farmakokinetičkih parametara darunavira i kobicistata nakon jednokratne primjene darunavira/kobicistata u ispitivanjima GS-US-216-0130 (odrasli) i GS-US-216-0128 (pedijatrija)			
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128	
Ispitivanje/Populacija	Odrasli s HIV-1 Darunavir 800 mg / kobicistat 150 mg kao zasebni lijekovi Srednja vrijednost (%CV)	Kohorta 1 dio A adolescenti s HIV-1 u dobi od ≥ 12 do < 18 godina i tjelesne težine ≥ 40 kg Darunavir 800 mg / kobicistat 150 mg kao zasebni lijekovi Srednja vrijednost (%CV)	Kohorta 2 djeca u dobi od ≥ 6 do < 12 godina i tjelesne težine ≥ 25 do < 40 kg Darunavir 675 mg / kobicistat 150 mg kao zasebni lijekovi Srednja vrijednost (%CV)
Darunavir			
N	60	7	8
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92 052 (18,7) ^c
C_{max} (ng/ml)	7663 (25,1)	7506 (21,7)	-
C_{0h} (ng/ml)	1311 (74,0) ^b	1087 (91,6)	1345 (42,3) ^c
Kobicistat			
N	60	7	7
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)^a	7596 (48,1) ^b	8741 (34,9)	16 103 (35,0) ^d
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1116 (20,0)	1510 (21,9)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d
%CV = koeficijent varijacije; N = broj ispitanika; AUC _{0-24h} = površina ispod krivulje koncentracije lijeka kroz vrijeme tijekom 24-satnog intervala doziranja; C _{max} = maksimalna koncentracija u plazmi; C _{0h} = koncentracija u plazmi prije doziranja; HIV-1 = virus humane imunodeficijencije tipa 1. ^a Prikupljeno kao AUC _{0h} : koncentracija prije doze (0 sati) korištena je kao zamjena za koncentraciju nakon 24 sata u svrhu procjene AUC _{0-24h} ^b N = 59 ^c Dobiveno modeliranjem populacijskih farmakokinetičkih podataka ^d N = 5			

Stariji

Darunavir

Dostupne su ograničene informacije u ovoj populaciji. Analiza populacijskih farmakokinetičkih podataka kod HIV-om inficiranih bolesnika (n = 12, dob ≥ 65 godina) pokazala je da farmakokinetika darunavira nije bitno različita u rasponu dobi (18 do 75 godina) (vidjeti dio 4.4). Međutim, za bolesnike iznad dobi od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Kobicistat

Farmakokinetika kobicistata nije u potpunosti ispitana u starijih osoba (u starosti od 65 i više godina).

Spol

Darunavir

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod HIV-om inficiranih žena u usporedbi s muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Kobicistat

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane uz spol nisu ustanovljene za kobicistat.

Oštećenje bubrega

REZOLSTA nije bila ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Darunavir

Rezultati ispitivanja masene bilance s ¹⁴C-darunavirom s ritonavirom pokazali su da se približno 7,7% primijenjene doze darunavira izluči u mokraći u nepromijenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod bolesnika s oštećenjem bubrega, analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da kod bolesnika inficiranih HIV-om s umjerenim oštećenjem bubrega

nije bilo značajnog utjecaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30–60 ml/min, n = 20) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kobicistat

Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je na ispitanicima koji nisu zaraženi s HIV-1, a koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (procijenjeni klirens kreatinina ispod 30 ml/min). Nisu zapažene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, što je dosljedno s niskim bubrežnim klirensom kobicistata.

Oštećenje jetre

REZOLSTA nije bila ispitivana u bolesnika s oštećenjem jetre.

Darunavir

Darunavir se primarno metabolizira i eliminira putem jetre. U ispitivanjima primjene višestrukih doza s darunavirom/ritonavinom (600/100 mg) dva puta na dan, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika s blagim (Child-Pugh stadij A, n = 8) i umjerenim (Child-Pugh stadij B, n = 8) oštećenjem jetre usporedive s onima kod zdravih ispitanika. Međutim, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (Child-Pugh stadij A) i 100% (Child-Pugh stadij B) više. Klinički značaj ovog povišenja nije poznat, stoga se darunavir/ritonavir moraju primjenjivati s oprezom. Učinak teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se prvenstveno metabolizira i eliminira putem jetre. Ispitivanje farmakokinetike kobicistata provedeno je na ispitanicima koji nisu zaraženi HIV-om-1, a koji imaju umjereno oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij B). Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika. Nije potrebna prilagodba doze lijeka REZOLSTA za bolesnike s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Učinak teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitivan.

Istodobna infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Nije bilo dovoljno podataka o farmakokinetici u kliničkim ispitivanjima za utvrđivanje učinka infekcije virusom hepatitisa B i/ili C na farmakokinetiku darunavira i kobicistata (pogledajte dijelove 4.4 i 4.8).

Trudnoća i postpartalno razdoblje

Liječenje darunavirom/kobicistatom 800/150 mg jedanput dnevno tijekom trudnoće rezultira niskom izloženošću darunaviru. U žena koje uzimaju lijek REZOLSTA tijekom drugog tromjesečja trudnoće, srednje intra-individualne vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 49%, 56% odnosno 92% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem; tijekom trećeg tromjesečja trudnoće, vrijednosti C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} za ukupni darunavir bile su 37%, 50% i 89% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Nevezana frakcija je bila također značajno snižena, uključujući oko 90%-tno smanjenje razina C_{min} . Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je znatno smanjenje izloženosti kobicistatu što je posljedica indukcije enzima povezane s trudnoćom (vidjeti Tablicu 10).

Tablica 10 Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primjene darunavira/kobicistata 800/150 mg jedanput na dan kao dijela antiretrovirusnog režima, tijekom drugog tromjesečja trudnoće, trećeg tromjesečja trudnoće i u postpartalnom razdoblju			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrijednost ± SD)	Drugo tromjesečje trudnoće N = 7	Treće tromjesečje trudnoće N = 6	Postpartalno razdoblje (6-12 tjedana) N = 6
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Izloženost kobicistatu je bila niža tijekom trudnoće, što potencijalno dovodi do suboptimalnog pojačanja darunavira. Tijekom drugog tromjesečja trudnoće, C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 50%, 63% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem. Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće C_{max} , AUC_{24h} , i C_{min} kobicistata bile su 27%, 49% odnosno 83% niže, u usporedbi s postpartalnim razdobljem.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Darunavir

Provedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do razina kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, štakorima i psima, a u kombinaciji s ritonavirovom na štakorima i psima.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod miševa, štakora i pasa, postojali su samo ograničeni učinci na liječenje darunavirom. Kod glodavaca, ciljni organi su bili hematopoetski sustav, sustav koagulacije krvi, jetra i štitnjača. Primijećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno s povećanjima aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Primijećene su promjene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišeni enzimi jetre) i štitnjači (hipertrofija folikula). Kod štakora, kombinacija darunavira s ritonavirovom dovela je do malog povećanja učinka na parametre eritrocita, jetru i štitnjaču, te povećane incidencije fibroze otočica u pankreasu (samo kod mužjaka štakora) u usporedbi s liječenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije nađena veća toksičnost niti su identificirani ciljni organi pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U provedenom istraživanju na štakorima, broj žutih tijela i implantacija bio je smanjen uz prisustvo maternalne toksičnosti. S druge strane, nije bilo učinka na parenje ili plodnost s liječenjem darunavirom do 1000 mg/kg/dan i razinama izloženosti ispod onih ($AUC - 0,5$ puta) kod klinički preporučenih doza za ljude. Do istih razina doza, nije bilo teratogenosti s liječenjem samo darunavirom kod štakora i kunića, a niti kod miševa uz liječenje kombinacijom s ritonavirovom. Razine izloženosti su bile niže od onih s klinički preporučenom dozom za ljude. U procjeni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod štakora, darunavir sa ili bez ritonavira, uzrokovao je prolazno smanjenje dobivanja tjelesne težine kod mladunčadi do prestanka laktacije, a također je došlo do nešto odgođenog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji s ritonavirovom je uzrokovao smanjenje broja mladunčadi koja je pokazala odgovor na iznenadni podražaj 15. dana laktacije, a i smanjeno preživljavanje mladunčadi tijekom laktacije. Ti učinci mogu biti sekundarni na izloženost mladunčadi djelatnoj tvari putem mlijeka i/ili materinske toksičnosti. Djelovanja darunavira primijenjenog samog ili u kombinaciji s ritonavirovom na funkcije nakon prestanka laktacije nije bilo. Kod mladih štakora koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primijećen je povećani mortalitet s konvulzijama u nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno viša nego kod odraslih štakora, nakon usporedivih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je usporediva s onom u odraslih štakora. Izloženost je vjerojatno povećana barem djelomično i zbog nerazvijenih enzima koji metaboliziraju lijek kod mladih životinja. Nije bila zabilježena smrtnost uslijed liječenja mladih štakora pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (jednokratna doza) na 26. dan starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su usporedivi s onim opaženim kod odraslih štakora.

S obzirom na nesigurnost vezanu uz poznavanje brzine razvoja ljudske krvno-moždane barijere i jetrenih enzima, REZOLSTA se ne smije primjenjivati pedijatrijskim bolesnicima mlađima od 3 godine starosti.

Karcinogeni potencijal darunavira procjenjivao se tijekom 104 tjedna, peroralnom primjenom darunavira kod miševa i štakora. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primijenjene miševima te doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primijenjene štakorima. S dozom povezana povišenja incidencije hepatocelularnog adenoma i karcinoma bila su opažena kod mužjaka i ženki obje vrste. Folikularni stanični adenomi štitnjače zabilježeni su kod muških štakora. Primjena darunavira nije

uzrokovala statistički značajno povišenje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i štakora. Smatra se da su opaženi hepatocelularni tumori i tumori štitnjače kod glodavaca od ograničenog značaja za ljude. Ponovljena primjena darunavira štakorima uzrokovala je indukciju mikrosomalnih enzima jetre te povećanu eliminaciju hormona štitnjače, što je kod štakora predispozicija za razvoj neoplazmi štitnjače, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (temeljene na AUC) kada je primijenjen istodobno s ritonavinom bile su između 0,4 i 0,7 puta (kod miševa) te 0,7 i 1 puta (kod štakora), u odnosu na opaženu izloženost kod ljudi pri preporučenim terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primjene darunavira pri izloženostima koja je jednaka ili ispod izloženosti kod ljudi, primijećene su promjene na bubrezima kod miševa (nefroza) i štakora (kronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u setu *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), kromosomsku aberaciju u ljudskim limfocitima te *in vivo* mikronukleusni test kod miševa.

Kobicistat

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti. U ispitivanjima razvojne toksičnosti u štakora i kunića nisu opaženi teratogeni učinci. Osifikacijske promjene na kralježnici i sternebri fetusa štakora pojavile su se pri dozi koja je uzrokovala značajnu maternalnu toksičnost.

Ex vivo ispitivanja na kunićima i *in vivo* ispitivanja na psima navode da kobicistat ima niski potencijal za prolongaciju QT-a, te može malo produljiti PR interval i smanjiti funkciju lijeve klijetke pri srednjim vrijednostima koncentracija najmanje 10 puta većim od ljudske izloženosti pri preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg.

Dugoročno ispitivanje kancerogenosti kobicistata u štakora otkrilo je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu koji se ne smatra značajnim za ljude. Dugoročno ispitivanje kancerogenosti u miševa nije pokazalo nikakav kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

REZOLSTA 800 mg/150 mg tablete

Jezgra tablete

Hipromeloza
Silicijev dioksid, koloidni
Celuloza, mikrokristalična, silicirana
Krospovidon
Magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

Poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
Makrogol/polietilenglikol
Titanijev dioksid (E 171)
Talk
Željezov oksid, crveni (E 172)
Željezov oksid, crni (E 172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tablete
Jezgra tablete

Silicijev dioksid, koloidni
Celuloza, mikrokristalična
Karmelozanatrij, umrežena
Magnezijev stearat

Film ovojnica tablete

Željezov oksid, žuti (E 172)
Željezov oksid, crni (E 172)
Makrogol/polietilenglikol
Poli(vinilni alkohol) – djelomično hidroliziran
Talk
Titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete
3 godine
6 tjedana nakon otvaranja boce.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete
3 godine
8 tjedana nakon otvaranja boce.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 30 tableta, opremljena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu sa zalijepljenom zaštitnom folijom.
Veličina pakiranja: jedna boca po kutiji.

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete

Bijela boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) koja sadrži 30 tableta, opremljena polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu sa zalijepljenom zaštitnom folijom.
Veličina pakiranja: jedna boca po kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

REZOLSTA 800 mg/150 mg: EU/1/14/967/001

REZOLSTA 675 mg/150 mg: EU/1/14/967/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studenog 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

REZOLSTA 800 mg/150 mg:

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

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

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Nemojte koristiti nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/967/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rezolsta 800 mg / 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

REZOLSTA 800 mg / 150 mg tablete
darunavir/kobicistat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/967/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete
darunavir/kobicistat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP
Nemojte koristiti nakon što prođe 8 tjedana od prvog otvaranja boce.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/967/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rezolsta 675 mg / 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA BOCI****1. NAZIV LIJEKA**

REZOLSTA 675 mg/150 mg tablete
darunavir/kobicistat

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/967/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REZOLSTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek REZOLSTA
3. Kako uzimati lijek REZOLSTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek REZOLSTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REZOLSTA i za što se koristi

Što je REZOLSTA?

REZOLSTA sadrži djelatne tvari darunavir i kobicistat.

Darunavir pripada skupini lijekova za HIV koji se nazivaju inhibitorima proteaze, a djeluje tako što smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu na vrlo nisku razinu. Daje se s kobicistatom koji povećava količinu darunavira u Vašoj krvi.

Liječenje lijekom REZOLSTA će poboljšati Vaš imunološki sustav (prirodni obrambeni mehanizam Vašeg tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane uz HIV infekciju, ali REZOLSTA neće izliječiti HIV infekciju.

Za što se koristi?

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunavir/kobicistat) koristi se za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika koji teže najmanje 40 kilograma i koji su zaraženi HIV-om (pogledajte dio Kako uzimati lijek REZOLSTA u ovoj uputi o lijeku)

REZOLSTA se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek REZOLSTA

Nemojte uzimati lijek REZOLSTA

- ako ste **alergični** na darunavir, kobicistat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećane prostate
<i>amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. nepravilni otkucaji srca
<i>karbamazepin, fenobarbital i fenitoin</i>	sprječavanje napadaja
<i>astemizol ili terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubrezima/jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>kombinirani lijek lopinavir/ritonavir</i>	lijek protiv HIV-a
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
<i>lurasidon, pimoqid, kvetiapin ili sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> poput <i>ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina i metilergonovina</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih probavnih stanja
<i>gospina trava (Hypericum perforatum)</i>	biljni pripravak koji se koristi kod depresije
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>lovastatin, simvastatin i lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>triazolam ili oralni</i> (koji se uzima kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam pri spavanju i/ili smanjuje tjeskobu
<i>sildenafil</i>	liječenje poremećaja srca i pluća koje se zove plućna arterijska hipertenzija. Postoje i druge primjene za sildenafil. Pogledajte dio „Drugi lijekovi i REZOLSTA“.
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>tikagrelor</i>	pomaže zaustavljanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksefol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek REZOLSTA.

Osobe koje uzimaju lijek REZOLSTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

U osoba koje uzimaju lijek REZOLSTA može se razviti kožni osip. Manje često ovaj osip može postati težak i potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku uvijek kada Vam se pojavi osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek REZOLSTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

REZOLSTA je primjenjivana samo kod ograničenog broja bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih. Ako pripadate toj dobnoj skupini, molimo Vas da s liječnikom razmotrite smijete li uzimati lijek REZOLSTA.

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odlučite li uzimati lijek REZOLSTA.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s bubrežima**. Vaš će liječnik pažljivo procijeniti hoće li Vas liječiti lijekom REZOLSTA.
- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. REZOLSTA može povišiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i neuobičajenim infekcijama radi oslabljenog imunološkog sustava (oportunistička infekcija) u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koji omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije osim oportunističkih infekcija također se mogu javiti i **autoimuni poremećaji** (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i kako bi Vam pružio potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. REZOLSTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Njena pojava može biti vjerojatnija tijekom dugotrajnog liječenja HIV-a, uz teže oštećenje imunološkog sustava, prekomjernu težinu ili uzimanje alkohola ili drugih lijekova koji se zovu kortikosteroidi. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunavir/kobicistat) nije namijenjena za primjenu kod djece tjelesne težine manje od 40 kilograma.

REZOLSTA je dostupna i u obliku tablete od 675 mg/150 mg s urezom, za djecu u dobi od 6 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 25 kg do manje od 40 kg (pogledajte zasebnu uputu o lijeku za REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete).

Drugi lijekovi i REZOLSTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom REZOLSTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova:**“

REZOLSTA se ne smije uzimati s drugim antivirusnim lijekom koji sadrži pojačivač ili drugim antirotikom kojemu je potrebno pojačanje. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka REZOLSTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *bosentan* (za liječenje bolesti srca)
- *deksametazon* (u obliku injekcije) (kortikosteroid)
- *efavirenz*, *etravirin*, *nevirapin* (za liječenje HIV infekcije)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija).

Ako uzimate lijek REZOLSTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin, karvedilol, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, meksiletin, nikardipin, nifedipin, propafenon, timolol, verapamil* (za bolest srca) jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuju zgrušavanje krvi) jer njihov terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmijenjene.
- *klonazepam* (za sprječavanje napadaja).
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija. REZOLSTA im može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeca, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. REZOLSTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Moguć je povećan rizik od oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava) jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *Kortikosteroidi koji uključuju betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića te drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primjenjivati zamjenski lijekovi, potrebno je započeti s primjenom tih lijekova tek nakon medicinske procjene i pod pomnim praćenjem liječnika radi eventualnih nuspojava kortikosteroida. *buprenorfin/nalokson, metadon* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (lijek za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (lijekovi za liječenje raka)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (lijekovi koji se koriste u psihijatriji)
- *klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (lijekovi za liječenje poremećaja spavanja ili tjeskobe)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka REZOLSTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (u obliku injekcije, jaki i kratkodjelujući lijek za liječenje boli koji se koristi pri kirurškim postupcima)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, itraconazol, izavukonazol, posakonazol* (protiv gljivičnih infekcija). *Vorikonazol* se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice). Ako imate oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre pogledajte dio „**Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)

- *bupiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam kada se koristi u obliku injekcije* (lijekovi za liječenje problema sa spavanjem i/ili tjeskobe)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili planirate trudnoću, odmah se obratite svom liječniku. Trudnice ne smiju uzimati lijek REZOLSTA.

Žene koje primaju lijek REZOLSTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka REZOLSTA, nemojte upravljati strojevima i vozilima.

REZOLSTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek REZOLSTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Lijek REZOLSTA morate uzimati svaki dan i uvijek s hranom. REZOLSTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka REZOLSTA morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna.

- Progutajte cijelu tabletu s pićem poput vode ili mlijeka. Ako imate poteškoća pri gutanju lijeka REZOLSTA, recite to svom liječniku. Tableta se može podijeliti na dva dijela rezačem tableta. Nakon što se tableta prelomi, treba odmah uzeti cijelu dozu (obje polovice) s pićem poput vode ili mlijeka.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete u kombinaciji s lijekom REZOLSTA uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka REZOLSTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek REZOLSTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, tabletu morate uzeti odmah. Uvijek uzmite tabletu s hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka REZOLSTA

Ako povratite **unutar 4 sata** od uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka REZOLSTA s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti još jednu dozu lijeka REZOLSTA sve do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Obratite se svom liječniku **ako niste sigurni** što učiniti ako propustite dozu ili povratite.

Nemojte prestati uzimati lijek REZOLSTA bez prethodnog razgovora s liječnikom

Nakon započinjanja terapije, ona se ne smije prekidati bez uputa dobivenih od Vašeg liječnika.

Uz liječenje lijekovima protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek REZOLSTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Prijavljene su tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka REZOLSTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice, mučninu, povraćanje, gubitak apetita, ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Česta nuspojava lijeka REZOLSTA je kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravinom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno razgovarati s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka REZOLSTA.

Ostale teške nuspojave, zabilježene u do 1 bolesnika na 10, bile su šećerna bolest. Upala gušterače (pankreatitis) bila je prijavljena u do 1 bolesnika na 100.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije poput svrbeža
- smanjen apetit
- nenormalni snovi
- povraćanje, bol ili oticanje trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- bolovi u mišićima
- umor
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova poput testova za jetru ili bubrege. Liječnik će Vam objasniti rezultate laboratorijskih testova.
- slabost.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- simptomi infekcije ili autoimunih poremećaja (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)
- osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju uzrokovano gubitkom opskrbe krvlju u kostima)
- povećanje dojki
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih krvnih testova poput testova za gušteraču, povišena razina šećera u krvi, odstupanja u razinama 'lipida' (masnoća). Liječnik će Vam objasniti rezultate laboratorijskih testova.
- alergijske reakcije poput koprivnjače, teškog oticanja kože i drugih tkiva (najčešće usana ili očiju)
- težak osip praćen mjehurima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i spolnih organa.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Nuspojave s nepoznatom učestalošću: osip može postati težak ili potencijalno može ugroziti život:

- osip s mjehurićima i ljuštenjem kože na većim površinama tijela
- crveni osip prekriven malim uzdignućima ispunjenim gnojem koja se mogu proširiti po tijelu i ponekad mogu biti popraćena vrućicom.

Neke su nuspojave tipične za lijekove za HIV koji spadaju u istu skupinu kao i REZOLSTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek REZOLSTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte koristiti ovaj lijek nakon što prođe 6 tjedana od prvog otvaranja boce.

REZOLSTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REZOLSTA sadrži

- Djelatne tvari su darunavir i kobicistat. Jedna tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.
- Drugi sastojci su hipromeloza, silicirana mikrokristalična celuloza, koloidni silicijev dioksid, krospovidon i magnezijev stearat. Film ovojnica sadrži poli(vinilni alkohol) - djelomično

hidroliziran, titanijev dioksid (E 171), polietilenglikol (makrogol), talk, željezov oksid, crveni (E 172) i željezov oksid, crni (E 172).

Kako REZOLSTA izgleda i sadržaj pakiranja

Ružičasta filmom obložena tableta, ovalnog oblika, s navedenim TG na jednoj strani, 800 na drugoj strani. 30 tableta u plastičnoj boci.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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 Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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
JNJ-SI-safety@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

REZOLSTA 675 mg/150 mg filmom obložene tablete darunavir/kobicistat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi (ili Vaše dijete) počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je Vi ili Vaše dijete trebati ponovno pročitati.
- Ako Vi ili Vaše dijete imate dodatnih pitanja, obratite se svom ili djetetovom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima (ili onima Vašeg djeteta).
- Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Informacije u ovoj uputi odnose se na Vas ili Vaše dijete, no u uputi se najčešće koristi zamjenica „Vi“ i njezine izvedenice.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je REZOLSTA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek REZOLSTA
3. Kako uzimati lijek REZOLSTA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek REZOLSTA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je REZOLSTA i za što se koristi

Što je REZOLSTA?

REZOLSTA sadrži djelatne tvari darunavir i kobicistat.

Darunavir pripada skupini lijekova za HIV koji se nazivaju inhibitorima proteaze, a djeluje tako što smanjuje količinu virusa HIV-a u Vašem tijelu na vrlo nisku razinu. Daje se s kobicistatom koji povećava količinu darunavira u Vašoj krvi.

Liječenje lijekom REZOLSTA će poboljšati Vaš imunološki sustav (prirodni obrambeni mehanizam Vašeg tijela) i smanjiti rizik od razvoja bolesti koje su vezane uz HIV infekciju, ali REZOLSTA neće izliječiti HIV infekciju.

Za što se koristi?

REZOLSTA 675 mg/150 mg (darunavir/kobicistat) koristi se za liječenje djece u dobi od 6 godina i starije koja teže najmanje 25 kilograma do manje od 40 kilograma i koja su zaražena HIV-om (pogledajte dio Kako uzimati lijek REZOLSTA u ovoj uputi).

REZOLSTA se mora uzimati u kombinaciji s drugim lijekovima za HIV. Liječnik će Vam objasniti koja je kombinacija lijekova najbolja za Vas.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek REZOLSTA

Nemojte uzimati lijek REZOLSTA

- ako ste **alergični** na darunavir, kobicistat ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate **teške jetrene tegobe**. Pitajte svog liječnika ako niste sigurni u težinu bolesti jetre. Možda će biti potrebno učiniti neke dodatne pretrage.

Obavijestite svog liječnika o **svim** lijekovima koje uzimate, uključujući lijekove koji se uzimaju kroz usta, koji se udišu, primjenjuju injekcijom ili se primjenjuju na koži.

Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova

Ako uzimate neki od navedenih lijekova, pitajte svog liječnika o prebacivanju na drugi lijek.

Lijek	Svrha uzimanja lijeka
<i>alfuzozin</i>	liječenje povećane prostate
<i>amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin</i>	liječenje određenih srčanih poremećaja npr. nepravilni otkucaji srca
<i>karbamazepin, fenobarbital i fenitoin</i>	sprječavanje napadaja
<i>astemizol ili terfenadin</i>	liječenje simptoma alergije
<i>kolhicin</i> (ako imate tegobe s bubrežima/jetrom)	liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice
<i>kombinirani lijek lopinavir/ritonavir</i>	lijek protiv HIV-a
<i>rifampicin</i>	liječenje nekih infekcija poput tuberkuloze
<i>lurasidon, pimoqid, kvetiapin ili sertindol</i>	liječenje psihijatrijskih stanja
<i>ergot alkaloidi</i> poput <i>ergotamina, dihidroergotamina, ergometrina i metilergonovina</i>	liječenje migrenskih glavobolja
<i>cisaprid</i>	liječenje nekih probavnih stanja
<i>gospina trava (Hypericum perforatum)</i>	biljni pripravak koji se koristi kod depresije
<i>elbasvir/grazoprevir</i>	liječenje infekcije hepatitisom C
<i>lovastatin, simvastatin i lomitapid</i>	snižavanje razina kolesterola
<i>triazolam ili oralni</i> (koji se uzima kroz usta) <i>midazolam</i>	pomaže Vam pri spavanju i/ili smanjuje tjeskobu
<i>sildenafil</i>	liječenje poremećaja srca i pluća koje se zove plućna arterijska hipertenzija. Postoje i druge primjene za sildenafil. Pogledajte dio „Drugi lijekovi i REZOLSTA“.
<i>avanafil</i>	liječenje erektilne disfunkcije
<i>tikagrelor</i>	pomaže zaustavljanju sljepljivanja krvnih pločica pri liječenju bolesnika koji su u prošlosti imali srčani udar
<i>naloksehol</i>	liječenje zatvora uzrokovanog opioidima
<i>dapoksetin</i>	liječenje prijevremene ejakulacije
<i>domperidon</i>	liječenje mučnine i povraćanja

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek REZOLSTA.

Osobe koje uzimaju lijek REZOLSTA i dalje mogu razvijati infekcije ili druge bolesti povezane s HIV infekcijom. Morate se redovito javljati svom liječniku.

U osoba koje uzimaju lijek REZOLSTA može se razviti kožni osip. Manje često ovaj osip može postati težak i potencijalno opasan po život. Molimo obratite se svom liječniku uvijek kada Vam se pojavi osip.

U bolesnika koji uzimaju lijek REZOLSTA i raltegravir (za HIV infekciju) u kombinaciji, osipi (obično blagi ili umjereni) se mogu javiti češće nego u bolesnika koji uzimaju samo jedan od ovih lijekova.

Svakako provjerite sljedeće točke i upozorite liječnika odnosi li se neka od njih na Vas.

- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s jetrom**, uključujući infekciju hepatitisom B ili C. Liječnik može procijeniti koliko je teška Vaša bolest jetre prije nego što odluči možete li uzimati lijek REZOLSTA.
- Upozorite liječnika ako ste prije imali **tegobe s bubrežima**. Vaš će liječnik pažljivo procijeniti hoće li Vas liječiti lijekom REZOLSTA.

- Upozorite liječnika ako imate **šećernu bolest**. REZOLSTA može povisiti razine šećera u krvi.
- Odmah upozorite liječnika ako uočite bilo kakve **simptome infekcije** (na primjer, povećane limfne čvorove i vrućicu). U nekih bolesnika s uznapredovalom HIV infekcijom i neuobičajenim infekcijama radi oslabljenog imunološkog sustava (oportunistička infekcija) u povijesti bolesti, ubrzo nakon početka liječenja HIV-a mogu se pojaviti znakovi i simptomi upale zbog prijašnjih infekcija. Vjeruje se da ti simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološkog odgovora organizma koji omogućava da se tijelo bori s infekcijama koje su mogle biti prisutne bez vidljivih simptoma.
- Nakon što počnete uzimati lijekove za liječenje HIV infekcije osim oportunističkih infekcija također se mogu javiti i **autoimuni poremećaji** (stanje u kojem imunosni sustav napada zdravo tjelesno tkivo). Autoimuni poremećaji mogu se javiti mnogo mjeseci nakon početka liječenja. Ako primjetite bilo koji simptom infekcije ili drugi simptom poput mišićne slabosti, slabosti koja počinje u šakama i stopalima te se širi gore prema trupu tijela, lupanja srca, tremora ili hiperaktivnosti, molimo Vas odmah obavijestite liječnika i kako bi Vam pružio potrebno liječenje.
- Upozorite liječnika ako imate **hemofiliju**. REZOLSTA može povećati rizik krvarenja.
- Upozorite liječnika ako ste **alergični na sulfonamide** (upotrebljavaju se npr. za liječenje nekih infekcija).
- Upozorite liječnika ako primijetite bilo kakve **tegobe s mišićima ili kostima**. U nekih bolesnika koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju može se razviti bolest kostiju koja se zove osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva uzrokovano gubitkom opskrbe kostiju krvlju). Njena pojava može biti vjerojatnija tijekom dugotrajnog liječenja HIV-a, uz teže oštećenje imunološkog sustava, prekomjernu težinu ili uzimanje alkohola ili drugih lijekova koji se zovu kortikosteroidi. Znakovi osteonekroze su ukočenost zglobova, bolovi (osobito u kuku, koljenu i ramenu) te teškoće pri kretanju. Primijetite li bilo koji od ovih simptoma, molimo Vas obavijestite svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu kod djece mlađe od 6 godina ili tjelesne težine manje od 25 kilograma.

REZOLSTA je dostupna i u obliku tablete od 800 mg/150 mg, za adolescente tjelesne težine najmanje 40 kg (pogledajte zasebnu uputu o lijeku za REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obložene tablete).

Drugi lijekovi i REZOLSTA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Postoje neki lijekovi **koje ne smijete kombinirati** s lijekom REZOLSTA. Navedeni su gore pod naslovom „**Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova:**“

REZOLSTA se ne smije uzimati s drugim antivirusnim lijekom koji sadrži pojačivač ili drugim antivirusnim lijekom kojemu je potrebno pojačanje. U nekim slučajevima možda će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova. Stoga uvijek obavijestite liječnika ako uzimate druge lijekove protiv HIV-a i pažljivo slijedite upute liječnika o tome koji se lijekovi mogu kombinirati.

Učinci lijeka REZOLSTA mogu se smanjiti ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova. Upozorite svog liječnika ako uzimate:

- *bosentan* (za liječenje bolesti srca)
- *deksametazon* (u obliku injekcije) (kortikosteroid)
- *efavirenz*, *etravirin*, *nevirapin* (za liječenje HIV infekcije)
- *rifapentin*, *rifabutin* (za liječenje bakterijskih infekcija).

Ako uzimate lijek REZOLSTA to može utjecati na učinke drugih lijekova i Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage. Obavijestite liječnika ako uzimate:

- *amlodipin*, *karvedilol*, *diltiazem*, *dizopiramid*, *felodipin*, *flekainid*, *lidokain*, *metoprolol*, *meksiletin*, *nikardipin*, *nifedipin*, *propafenon*, *timolol*, *verapamil* (za bolest srca) jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.

- *apiksaban, dabigatraneteksilat, edoksaban, rivaroksaban, varfarin, klopidoogrel* (smanjuju zgrušavanje krvi) jer njihov terapijski učinak ili nuspojave mogu biti izmijenjene.
- *klonazepam* (za sprječavanje napadaja).
- hormonska kontracepcija na bazi estrogena i hormonska nadomjesna terapija. REZOLSTA im može smanjiti učinkovitost. Za zaštitu od začeca, preporučuju se drugi oblici nehormonske kontracepcije.
- *etinilestradiol/drospirenon*. REZOLSTA može povećati rizik od nastanka povišenih razina kalija radi drospirenona.
- *atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin* (za snižavanje razina kolesterola). Moguć je povećan rizik od oštećenja mišićnog tkiva. Liječnik će procijeniti koji način liječenja povišenog kolesterola najbolje odgovara Vašoj specifičnoj situaciji.
- *ciklosporin, everolimus, takrolimus, sirolimus* (za prigušivanje imunološkog sustava) jer se terapijski učinak ili nuspojave tih lijekova mogu pojačati.
- *Kortikosteroidi koji uključuju betametazon, budezonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon*. Ti se lijekovi primjenjuju za liječenje alergija, astme, upalnih bolesti crijeva, upalnih stanja kože, očiju, zglobova i mišića te drugih upalnih stanja. Ovi se lijekovi općenito uzimaju kroz usta, udišu (inhaliraju) se, injiciraju ili se primjenjuju na kožu. Ako se ne mogu primjenjivati zamjenski lijekovi, potrebno je započeti s primjenom tih lijekova tek nakon medicinske procjene i pod pomnim praćenjem liječnika radi eventualnih nuspojava kortikosteroida. *buprenorfin/nalokson, metadon* (lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima)
- *salmeterol* (liječnik za liječenje astme)
- *artemeter/lumefantrin* (kombinirani lijek za liječenje malarije)
- *dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastin, vinkristin* (lijekovi za liječenje raka)
- *perfenazin, risperidon, tioridazin* (lijekovi koji se koriste u psihijatriji)
- *klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam* (lijekovi za liječenje poremećaja spavanja ili tjeskobe)
- *sildenafil, tadalafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili za liječenje srčanog i plućnog poremećaja koji se zove plućna arterijska hipertenzija)
- *glekaprevir/pibrentasvir* (za liječenje infekcije hepatitisom C)
- *fesoterodin, solifenacin* (liječnik za liječenje poremećaja mokraćnog sustava).

Vaš liječnik će možda htjeti napraviti Vam dodatne krvne pretrage i postoji mogućnost da će biti potrebno promijeniti doziranje drugih lijekova, s obzirom na mogućnost promjene terapijskog učinka ili nuspojava tih lijekova ili lijeka REZOLSTA kada se primjenjuju u kombinaciji. Upozorite liječnika ako uzimate:

- *dabigatraneteksilat, edoksaban, varfarin* (za smanjenje zgrušavanja krvi)
- *alfentanil* (u obliku injekcije, jaki i kratkodjelujući lijek za liječenje boli koji se koristi pri kirurškim postupcima)
- *digoksin* (za liječenje određenih srčanih poremećaja)
- *klaritromicin* (antibiotik)
- *klotrimazol, flukonazol, itraconazol, izavukonazol, posakonazol* (protiv gljivičnih infekcija). *Vorikonazol* se smije uzimati samo nakon medicinske procjene.
- *rifabutin* (protiv bakterijskih infekcija)
- *tadalafil, sildenafil, vardenafil* (za erektilnu disfunkciju ili povišeni krvni tlak u plućnom krvotoku)
- *amitriptilin, desipramin, imipramin, nortriptilin, paroksetin, sertralin, trazodon* (za liječenje depresije i tjeskobe)
- *maravirok* (za liječenje HIV infekcije)
- *kolhicin* (za liječenje gihta ili obiteljske mediteranske vrućice). Ako imate oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre pogledajte dio „**Nemojte kombinirati lijek REZOLSTA ni s jednim od sljedećih lijekova**“
- *bosentan* (za liječenje povišenog krvnog tlaka u plućnom krvotoku)
- *buspiron, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam* kada se koristi u obliku injekcije (lijekovi za liječenje problema sa spavanjem i/ili tjeskobe)
- *metformin* (za liječenje šećerne bolesti tipa 2)
- *fentanil, oksikodon, tramadol* (za liječenje boli).

Ovaj popis lijekova **nije** potpun. Recite svom liječniku za **sve** lijekove koje uzimate.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili planirate trudnoću, odmah se obratite svom liječniku. Trudnice ne smiju uzimati lijek REZOLSTA.

Žene koje primaju lijek REZOLSTA ne smiju dojit zbog mogućih nuspojava u dojene dojenčadi.

Dojenje se ne preporučuje u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko. Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće.

Upravljanje vozilima i strojevima

- Ako osjetite omaglicu nakon uzimanja lijeka REZOLSTA, nemojte upravljati strojevima i vozilima.

REZOLSTA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek REZOLSTA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Lijek REZOLSTA morate uzimati svaki dan i uvijek s hranom. REZOLSTA ne može pravilno djelovati bez hrane. Unutar 30 minuta prije uzimanja lijeka REZOLSTA morate pojesti obrok ili nešto prigrusti. Vrsta hrane nije važna.

- Progutajte cijelu tabletu s pićem poput vode ili mlijeka. Ako imate poteškoća pri gutanju lijeka REZOLSTA, recite to svom liječniku. Tableta s urezom može se rukom prelomiti na dva dijela. Urez služi samo radi lakšeg lomljenja tablete. Nakon što se tableta prelomi, treba odmah progutati cijelu dozu (oba dijela) kako bi se primijenila puna doza.
- Ostale lijekove protiv HIV-a koje primjenjujete u kombinaciji s lijekom REZOLSTA uzimajte prema preporuci Vašeg liječnika.

Otvaranje zatvarača sigurnog za djecu



Plastična boca ima zatvarač siguran za djecu i treba ju otvarati na sljedeći način:

- Pritisnite plastični zatvarač s navojem prema dolje dok ga okrećete u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
- Uklonite zatvarač.

Ako uzmete više lijeka REZOLSTA nego što ste trebali

Odmah kontaktirajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru.

Ako ste zaboravili uzeti lijek REZOLSTA

Ako primijetite da niste uzeli lijek **unutar 12 sati**, tabletu morate uzeti odmah. Uvijek uzmite tabletu s hranom. Ako primijetite da ste propustili uzeti lijek **nakon 12 sati**, preskočite propuštenu dozu i uzmite iduću dozu u sljedećem redovnom terminu za uzimanje lijeka. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite nakon uzimanja lijeka REZOLSTA

Ako povratite **unutar 4 sata** od uzimanja lijeka, trebate što prije uzeti još jednu dozu lijeka REZOLSTA s hranom. Ako povratite **više od 4 sata** nakon uzimanja lijeka, ne trebate uzeti još jednu dozu lijeka REZOLSTA sve do sljedeće doze prema uobičajenom rasporedu.

Obratite se svom liječniku **ako niste sigurni** što učiniti ako propustite dozu ili povratite.

Nemojte prestati uzimati lijek REZOLSTA bez prethodnog razgovora s liječnikom

Nakon započinjanja terapije, ona se ne smije prekidati bez uputa dobivenih od Vašeg liječnika.

Uz liječenje lijekovima protiv HIV-a možete se početi osjećati bolje. Čak i ako se osjećate bolje, nemojte prestati uzimati lijek REZOLSTA. Najprije razgovarajte sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a moguće je povećanje tjelesne težine i povišenje razina lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravljem i stilom života, dok je u slučaju lipida u krvi katkad povezano i s lijekovima za liječenje HIV-a. Vaš liječnik će obaviti provjeru tih promjena.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava

Prijavljene su tegobe s jetrom, koje ponekad mogu biti teške. Prije započinjanja lijeka REZOLSTA liječnik Vam treba napraviti krvne pretrage. Ako imate infekciju kroničnim hepatitisom B ili C, liječnik Vam češće treba provjeravati krvnu sliku, jer imate povećanu mogućnost razvoja tegoba s jetrom. Razgovarajte sa svojim liječnikom o znakovima i simptomima tegoba s jetrom. Oni mogu uključiti žutu boju kože ili bjeloočnica, tamnu mokraću (boje čaja), blijede stolice, mučninu, povraćanje, gubitak apetita, ili bol, probadanje ili bol i nelagodu na desnoj strani u predjelu ispod rebra.

Česta nuspojava lijeka REZOLSTA je kožni osip (češće se javlja u kombinaciji s raltegravirom), svrbež. Osip je obično blag do umjeren. Osip na koži može biti i simptom rijetkog teškog stanja. Stoga je važno razgovarati s liječnikom ako se pojavi osip. Liječnik će Vam savjetovati što učiniti vezano uz pojavu simptoma i morate li prestati s uzimanjem lijeka REZOLSTA.

Ostale teške nuspojave, zabilježene u do 1 bolesnika na 10, bile su šećerna bolest. Upala gušterače (pankreatitis) bila je prijavljena u do 1 bolesnika na 100.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- proljev, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijske reakcije poput svrbeža
- smanjen apetit
- nenormalni snovi
- povraćanje, bol ili oticanje trbuha, probavne tegobe, vjetrovi
- bolovi u mišićima
- umor
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova poput testova za jetru ili bubrege. Liječnik će Vam objasniti rezultate laboratorijskih testova.
- slabost.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- simptomi infekcije ili autoimunih poremećaja (upalni sindrom imunološke rekonstitucije)
- osteonekroza (odumiranje tkiva kostiju uzrokovano gubitkom opskrbe krvlju u kostima)
- povećanje dojki
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih krvnih testova poput testova za gušteraču, povišena razina šećera u krvi, odstupanja u razinama 'lipida' (masnoća). Liječnik će Vam objasniti rezultate laboratorijskih testova.
- alergijske reakcije poput koprivnjače, teškog oticanja kože i drugih tkiva (najčešće usana ili očiju)
- težak osip praćen mjehurima i ljuštenjem kože, osobito oko usta, nosa, očiju i spolnih organa.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- reakcija koja se naziva DRESS [teški osip, koji može biti praćen vrućicom, umorom, oticanjem lica ili limfnih čvorova, povišenjem eozinofila (vrsta bijelih krvnih stanica), učincima na jetru, bubrege ili pluća]
- kristali darunavira u bubregu koji uzrokuju bubrežnu bolest.

Nuspojave s nepoznatom učestalošću: osip može postati težak ili potencijalno može ugroziti život:

- osip s mjehurićima i ljuštenjem kože na većim površinama tijela
- crveni osip prekriven malim uzdignućima ispunjenim gnojem koja se mogu proširiti po tijelu i ponekad mogu biti popraćena vrućicom.

Neke su nuspojave tipične za lijekove za HIV koji spadaju u istu skupinu kao i REZOLSTA. To su:

- bol u mišićima, osjetljivost ili slabost. U rijetkim slučajevima ovi su poremećaji mišića bili ozbiljni.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek REZOLSTA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nemojte koristiti ovaj lijek nakon što prođe 8 tjedana od prvog otvaranja boce.

REZOLSTA ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što REZOLSTA sadrži

- Djelatne tvari su darunavir i kobicistat. Jedna tableta sadrži 675 mg darunavira (u obliku darunaviretanolata) i 150 mg kobicistata.
- Drugi sastojci su koloidni silicijev dioksid, (mikrokristalična) celuloza, umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat. Film ovojnica sadrži željezov oksid, žuti (E 172), željezov oksid, crni (E 172), polietilenglikol (makrogol), poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), talk i titanijev dioksid (E 171).

Kako REZOLSTA izgleda i sadržaj pakiranja

Zelena do tamnozeleno filmom obložena tableta ovalnog oblika, s urezom i oznakom 675 na jednoj strani, TG na drugoj strani.
30 tableta u plastičnoj boci.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
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 Μονοπρόσωπη
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: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
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
JNJ-SI-safety@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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.