I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

800 mg darunavir (etanolát formájában) és 150 mg kobicisztát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).
Rózsaszín, ovális, 23 mm × 11,5 mm-es tabletta, egyik oldalán „800” és a másik oldalán „TG” mélynyomással.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A REZOLSTA más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban javallott a humán immundeficiencia vírus (HIV-1)-fertőzés kezelésére felnőtteknél és serdülőknél (12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os testtömegű).

A REZOLSTA alkalmazásának genotípus-vizsgálaton kell alapulnia (lásd 4.2, 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a HIV-fertőzés kezelésében jártas egészségügyi szakembernek kell elkezdenie.

Adagolás
A javasolt adagolási rend a felnőtteknél és a 12 éves és idősebb, legalább 40 kg-os serdülőknél naponta egyszer egy tabletta, étellel együtt bevéve.

Korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott betegek
A javasolt adagolási rend naponta egyszer 1 REZOLSTA filmtabletta, étellel együtt bevéve.

Retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegek
Naponta egyszer 1 REZOLSTA filmtabletta, étellel együtt bevéve, adható azoknak a betegeknek, akik korábban kaptak antiretrovirális gyógyszereket, de nincsenek darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációik (DRV-RAM-ok)*, és akiknél a HIV-1 RNS < 100 000 kópia/ml, és a CD4+ sejtszám ≥ 100 sejt × 10^6/l (lásd 4.1 pont).
* DRV-RAM-ok: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V

Minden, más retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegnél, ha a HIV-1 genotípus meghatározás nem elérhető, a REZOLSTA alkalmazása helytelen, és más antiretrovirális rezsimet kell alkalmazni. Az adagolásra vonatkozó további információkért olvassa el az egyéb antiretrovirális gyógyszerek Alkalmazási előírását.

Az elfelejtett dózisra vonatkozó tanácsok
Ha a REZOLSTA kimarad, és a bevétel szokásos bevételi idejéhez képest 12 óránál kevesebbet késik, a betegeket arra kell utasítani, hogy, amilyen hamar csak lehet, vegye be a REZOLSTA előírt dózisát. Ha ez 12 óránál hosszabb idő múlva jut eszébe, mint a szokásos bevételi idő, az elfelejtett dózist nem szabad bevenni, és a betegnek vissza kell térnie a szokásos adagolási rendhez.

Ha a beteg a gyógyszer bevételét követő 4 órán belül hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik dózis REZOLSTA-t kell bevennie. Ha a beteg a gyógyszer bevételét követően több mint 4 órával hányna, akkor a betegnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik dózis REZOLSTA-t.

Speciális populációk

Idősek
Ebben a populációban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre, ezért a REZOLSTA-t a 65 évesnél idősebb betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás
A REZOLSTA károsodott májműködésű betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek farmakokinetikai adatok.

A darunavirt és a kobicisztátot a hepaticus rendszer metabolizálja. A darunavirral/ritonavirral és kobicisztáttal külön-külön végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy enyhe (Child Pugh A stádium) vagy közepes fokú (Child Pugh B stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt a dózismódosítás, ugyanakkor az ilyen betegeknél a REZOLSTA-t óvatosan kell alkalmazni.

A darunavir vagy kobicisztát súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nincsenek adatok. A súlyos májkárosodás a darunavir- és/vagy kobicisztát-expozíció növekedését és a biztonságossági profiljuk romlását eredményezheti. Ezért a REZOLSTA alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium) tilos (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. A REZOLSTA alkalmazását nem szabad elkezdeni olyan betegeknél, akiknek a kreatinin-clearance-e kevesebb, mint 70 ml/perc, ha bármelyik egyidejűleg alkalmazott gyógyszer (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproxil (mint fumarát, foszfát vagy szukcinát) vagy adefovir dipivoxil) a kreatinin-clearance alapján a dózis módosítását igényli (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

A kobicisztát és a darunavir nagyon korlátozott mértékű renalis eliminációja alapján nem szükséges a REZOLSTA dózisának módosítása a vesekárosodásban szenvedő betegeknél. A darunavirt, a kobicisztátot vagy a kettő kombinációját dialízisben részesülő betegeknél nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nincs az alkalmazására vonatkozó javaslat (lásd 5.2 pont).

A további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők
A REZOLSTA biztonságosságát és hatásosságát 3–11 éves vagy 40 kg alatti testtömegű gyermekek esetében nem igazolták (lásd 4.4 és 5.3 pont). Nincsenek rendelkezésre álló adatok. Biztonságossági aggályok miatt a REZOLSTA 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 4.4 és 5.3 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak
A terhesség alatti REZOLSTA-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 4.4 és 5.2 pont). Ezért a REZOLSTA-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és másik kezelést kell választani azoknál a nőknél, akik a REZOLSTA-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.4 és 4.6 pont). A darunavir/ritonavir megfontolható alternatívaként.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

Mind a darunavir, mind a kobicisztát teljes dózisa beadásának biztosítása érdekében a tablettát egészben kell lenyelni. Azoknak a betegeknek, akik nem képesek egészben lenyelni a tablettát, a REZOLSTA egy tablettavágóval két darabba vágható, és a kettévágást követően a teljes dózist azonnal be kell venni.
A betegeket arra kell utasítani, hogy a REZOLSTA-t egy étkezés befejezése után 30 percen belül vegyék be (lásd 4.4, 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek (Child-Pugh C stádium).

A terápiás hatás potenciális csökkenése miatt erős CYP3A-induktorokkal, mint például az alább felsorolt gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont):
- karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- rifampicin,
- lopinavir, ritonavir,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

A súlyos és/vagy életveszélyes mellékhatások lehetősége miatt az alábbi gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont):
- alfuzoszin,
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin,
- asztemizol, terfenadin,
- kolhicin, amikor vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél alkalmazzák (lásd 4.5 pont),
- rifampicin,
- ergot-származékok (pl. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin és metilergonovin),
- ciszaprid,
- dapoxetin,
- domperidon,
- naloxegol,
- lurazidon, pimozid, kvetiapin, szertindol (lásd 4.5 pont),
- elbasvir/grazoprevir,
- triazolám, *per os* adott midazolám (a parenterálisan adott midazolámra vonatkozó óvintézkedéseket lásd a 4.5 pontban),
- szildenafil – pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazva, avanafil,
- szimvasztatin, lovasztatin és lomitapid (lásd 4.5 pont.),
- ticagrelor.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A virológiai válaszreakció rendszeres vizsgálata javasolt. Virológiai válaszreakció hiánya vagy elvesztése esetén rezisztencia-vizsgálatot kell végezni.

A darunavir főként az α_1-savas glikoproteinhez kötődik. Ez a fehérjekötődés koncentrációfüggő, ami a kötődés telíthetőségét jelzi. Ezért az α_1-savas glikoproteinhez erősen kötődő gyógyszerek fehérjekötésből történő kiszorítása nem zárható ki (lásd 4.5 pont).

<u>Korábban retrovírus-ellenes kezelésben részesült betegek</u>

A REZOLSTA nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek egy vagy több, darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációjuk van, vagy akiknél a HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml, vagy a CD4+ sejtszám < 100 sejt × 10^6/l (lásd 4.2 pont).

Az olyan kombinációkat, melyekben az optimalizált háttérkezelés nem kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitort (NRTI) foglalt magában, nem vizsgálták ebben a populációban. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 kládokkal fertőzött betegekkel kapcsolatban (lásd 5.1 pont).

Terhesség

A második és harmadik trimeszter alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelésről kimutatták, hogy alacsony darunavir-expozíciót eredményez, és a C_{min}-szint csökkenése megközelítőleg 90%-os (lásd 5.2 pont). A kobicisztát-szint csökken, és feltehetőleg nem biztosít kielégítő hatásfokozást. A darunavir-expozíció jelentős csökkenése virológiai sikertelenséget eredményezhet, valamint a HIV-fertőzés anyáról gyermekre történő transzmissziójának fokozott kockázatával járhat. Ezért a REZOLSTA-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és másik kezelést kell választani azoknál nőknél, akik a REZOLSTA-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.6 pont). Az alacsony dózisú ritonavirral adott darunavir megfontolható alternatívaként.

Idősek

Mivel a REZOLSTA alkalmazásával kapcsolatban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre 65 éves vagy ennél idősebb betegek esetén, számításba kell venni a csökkent májfunkció és a kísérőbetegségek gyakoribb előfordulását vagy az egyéb kezeléseket, ezért elővigyázatosság szükséges (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Súlyos bőrreakciók

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési programja során (N = 3063) a betegek 0,4%-ánál súlyos bőrreakciókat jelentettek, melyeket láz és/vagy a transzaminázok szintjének emelkedése kísérhet. Eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta bőrkiütést (DRESS - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) és Stevens–Johnson-szindrómát ritkán (< 0,1%) jelentettek, továbbá a forgalomba hozatalt követően toxicus epidermalis necrolysist és akut, generalizált exanthemás pustulosist jelentettek. A REZOLSTA adását azonnal abba kell hagyni, ha súlyos bőrreakció okozta panaszok vagy tünetek jelentkeznek. Ezek közé tartozhat a súlyos bőrkiütés vagy lázzal járó bőrkiütés, általános gyengeség, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagok, szájnyálkahártya léziók, conjunctivitis, hepatitis és/vagy eosinophilia, de nem kizárólag csak ezek.

Gyakrabban fordult elő bőrkiütés a kezelésben már részesült olyan betegeknél, akik darunavirt/ritonavirt + raltegravirt tartalmazó kezelést kaptak, mint az olyan betegeknél, akik darunavirt/ritonavirt raltegravir nélkül vagy raltegravirt darunavir/ritonavir nélkül kaptak (lásd 4.8 pont).

Szulfonamid allergia

A darunavir egy szulfonamid részt tartalmaz. A REZOLSTA-t ismert szulfonamid allergiában szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

Hepatotoxicitás

Gyógyszer indukálta hepatitist (pl. akut hepatitis, cytolyticus hepatitis) jelentettek a darunavir/ritonavir kombináció esetén. A klinikai fejlesztési program (N = 3063) során a darunavir/ritonavir kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegek 0,5%-ánál számoltak be hepatitisről. A már fennálló májműködési zavarban, beleértve a krónikus, aktív hepatitis B- vagy C-fertőzést is, szenvedő betegeknél fokozott a májműködési zavarok, köztük a súlyos és potenciálisan végzetes kimenetelű hepaticus mellékhatások kockázata. Egyidejű hepatitis B- vagy C-vírus elleni antivirális kezelés esetén kérjük, olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az Alkalmazási előírását is.

Megfelelő laboratóriumi vizsgálatot kell végezni a REZOLSTA-kezelés előtt, és a betegeket a kezelés alatt monitorozni kell. A GOT/GPT (ASAT/ALAT) -értékek ellenőrzése mérlegelendő az egyidejűleg

krónikus hepatitisben, cirrhosisban szenvedő, illetve a kezelés előtt emelkedett májenzimszinttel rendelkező betegeknél, különösen a REZOLSTA-kezelés első néhány hónapjában.

Ha a REZOLSTA-t alkalmazó betegeknél májműködési zavar megjelenésére, illetve romlására utaló bizonyíték van (beleértve a májenzimek szintjének klinikailag jelentős emelkedését és/vagy olyan tüneteket, mint a fáradtság, anorexia, hányinger, sárgaság, sötét vizelet, a máj nyomásérzékenysége, hepatomegalia), akkor azonnal mérlegelni kell a kezelés átmeneti felfüggesztését vagy végleges abbahagyását.

Egyidejűleg fennálló kóros állapotok

Májkárosodás
A REZOLSTA, darunavir vagy kobicisztát biztonságosságát és hatásosságát súlyos májbetegségben, mint alapbetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Ezért a REZOLSTA a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt. A szabad darunavir plazmakoncentrációjának emelkedése miatt a REZOLSTA-t az enyhe és közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

Vesekárosodás
Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin tubuláris szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. Ez, a szérum kreatininszintre gyakorolt hatás a számított kreatinin-clearance csökkenéséhez vezet, amit tekintetbe kell venni, ha a REZOLSTA-t olyan betegeknek adják, akiknél a számított kreatinin-clearance-et alkalmazzák az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer dózisának módosítására. A további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

A REZOLSTA-t nem szabad elkezdeni az olyan betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance kevesebb, mint 70 ml/perc, ha a kreatinin-clearance alapján egy vagy több, egyidejűleg alkalmazott hatóanyag módosítására van szükség (pl. emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproxil (mint fumarát, foszfát vagy szukcinát) vagy adefovir dipivoxil) (lásd 4.2, 4.3 és 5.2 pont).

A vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség speciális óvintézkedésekre vagy a dózis módosítására. Mivel a darunavir és a kobicisztát nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy a haemodialysis vagy a peritoneális dialysis jelentős mértékben eltávolítaná azt (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Jelenleg nincs elégséges mennyiségű adat annak meghatározására, hogy a tenofovir dizoproxil és a kobicisztát egyidejű alkalmazása a renalis mellékhatások nagyobb kockázatával jár-e, mint a tenofovir dizoproxilt kobicisztát nélkül tartalmazó rezsimeké.

Haemophiliás betegek
Vannak fokozott vérzékenységről, köztük spontán cutan haematomákról és haemarthrosról szóló beszámolók az A és B típusú haemophiliában szenvedő, HIV-ellenes proteáz-inhibitorokkal (PI) kezelt betegeknél. Néhány betegnek kiegészítő kezelésként VIII faktort adtak. A jelentett esetek több mint felében a HIV-ellenes proteáz-inhibitor-kezelést folytatták, vagy újraindították, ha a kezelést abbahagyták. Ok-okozati összefüggést feltételeztek, bár a hatásmechanizmus nem tisztázott. Ezért a haemophiliás betegeknek tisztában kell lenniük a fokozott vérzés lehetőségével.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefüggethetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Osteonecrosis

Bár etiológiája multifaktoriálisnak tekinthető (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszupressziót, a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosis eseteket különösen előrehaladott HIV-betegségben szenvedő betegeknél és/vagy hosszú távú kombinált antiretrovirális terápia-expozíció (combination antiretroviral therapy, röviden: CART) esetén jelentettek. A betegeknek azt kell tanácsolni hogy kérjenek orvosi segítséget, ha ízületi fájdalmakat, az ízületek merevségét vagy mozgási nehézségeket észlelnek.

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma (IRIS)

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladásos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista kórokozókkal szemben, ami súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Releváns példa a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* (korábbi nevén *Pneumocystis carinii*) okozta pneumonia. Valamennyi gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Emellett darunavir és alacsony dózisú ritonavir együttadása során klinikai vizsgálatokban herpes simplex és herpes zoster reaktiválódását figyelték meg.

Autoimmun betegségek (például Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során, azonban a megjelenésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.8 pont).

Gyógyszerkölcsönhatások

Életveszélyes és végzetes kimenetelű gyógyszerkölcsönhatásokat jelentettek kolhicinnel, valamint a CYP3A- és a P-glikoprotein erős inhibitoraival kezelt betegeknél (lásd 4.5 pont).

A REZOLSTA-t nem szabad más, farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni, mivel az ilyen kombináció adagolási javaslatát nem állapították meg. A REZOLSTA nem alkalmazható egyidejűleg ritonavirt tartalmazó készítményekkel vagy ritonavir vagy kobicisztát tartalmú rezsimekkel.

A ritonavirral ellentétben a kobicisztát nem induktora a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vagy UGT1A1 enzimeknek. A farmakológiai hatásfokozó ritonavirről kobicisztátra történő átállításakor a REZOLSTA-kezelés első két hete alatt elővigyázatosság szükséges, különösen akkor, ha bármelyik egyidejűleg adott gyógyszer dózisát a farmakológiai hatásfokozóként adott ritonavir alkalmazás alatt emelték vagy módosították.

Gyermekek és serdülők

A REZOLSTA alkalmazása 3–11 éves gyermekeknél nem javasolt. A REZOLSTA 3 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható (lásd 4.4 és 5.3 pont).

A REZOLSTA kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A REZOLSTA darunavirt és kobicisztátot tartalmaz, a (kobicisztáttal vagy alacsony dózisú ritonavirrel kombinált) darunavir vagy a kobicisztát mellett azonosított kölcsönhatások meghatározzák a REZOLSTA mellett estlegesen előforduló kölcsönhatásokat. A darunavir/kobicisztát, darunavir/ritonavir kombinációkkal és a kobicisztáttal interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

Gyógyszerek, melyekre hatással lehet a darunavir/kobicisztát

A darunavir egy CYP3A-inhibitor, egy gyenge CYP2D6-inhibitor, és P-gp-inhibitor. A kobicisztát a mechanizmusa alapján CYP3A-inhibitor, és gyenge CYP2D6-inhibitor. A kobicisztát gátolja a P-glikoprotein- (P-gp-), BCRP-, MATE1-, OATP1B1- és OATP1B3-transzportereket. A kobicisztát várhatóan nem gátolja a CYP1A2-t, CYP2B6-ot, CYP2C8,-at CYP2C9-et vagy CYP2C19-et. A kobicisztát várhatóan nem indukálja a CYP1A2-t, CYP3A4-et, CYP2C9-et, CYP2C19-et, UGT1A1-et vagy P-gp-t (MDR1).

A darunavir/kobicisztát és az elsősorban a CYP3A által metabolizált vagy a P-gb, BCRP, MATE1, OATP1B1 és OATP1B3 által transzportált gyógyszerek egyidejű alkalmazása az ilyen gyógyszerek megnövekedett szisztémás expozícióját eredményezheti, ami fokozhatja vagy megnyújthatja azok terápiás hatását és mellékhatásait (lásd 4.3 pont vagy a táblázat, alább).

A REZOLSTA-t tilos olyan gyógyszerekkel együtt adni, amelyek clearance-e nagymértékben függ a CYP3A-tól, és amelyek emelkedett plazmakoncentrációja súlyos és/vagy életveszélyes állapotokhoz vezethet (szűk terápiás index).

A REZOLSTA és olyan gyógyszerek együttes alkalmazása, amelyeknek az aktív metabolitja(i) a CYP3A izoenzim által keletkeznek, ezen aktív metabolit(ok) csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami ezen gyógyszerek terápiás hatásának elvesztéséhez vezethet. Ezeket a gyógyszerkölcsönhatásokat az alábbi „Interakció táblázat” írja le.

A darunavir/kobicisztát-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A darunavirt és a kobicisztátot a CYP3A metabolizálja. A CYP3A aktivitását indukáló gyógyszerek várhatóan növelik a darunavir és a kobicisztát clearance-ét, ami a darunavir és a kobicisztát csökkent plazmakoncentrációját eredményezi (például efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitál, rifampicin, rifapentin, rifabutin, közönséges orbáncfű (lásd 4.3 pont és alább az interakciós táblázat).

A REZOLSTA olyan egyéb gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, amelyek gátolják a CYP3A-t, csökkentheti a darunavir és a kobicisztát clearance-ét, ami a darunavir és a kobicisztát emelkedett plazmakoncentrációját eredményezheti (pl. azol-típusú gombaellenes készítmények, mint például a klotrimazol). Ezek a kölcsönhatások az alábbi interakciós táblázatban kerültek leírásra.

A REZOLSTA nem alkalmazható egyidejűleg ritonavirt vagy kobicisztátot tartalmazó készítményekkel vagy rezsimekkel. A REZOLSTA nem alkalmazható a REZOLSTA egyes összetevőivel (darunavir vagy kobicisztát) kombinációban. A REZOLSTA-t nem szabad más, farmakológiai hatásfokozót igénylő antiretrovirális szerrel kombinációban alkalmazni, mivel az ilyen kombináció adagolási javaslatát nem állapították meg.

Interakció táblázat

A REZOLSTA és az antiretrovirális szerek és nem antiretrovirális gyógyszerek közötti várható kölcsönhatások az alábbi táblázatban kerültek felsorolásra, és a darunavir/ritonavir, darunavir/kobicisztát és kobicisztát esetén azonosított interakciókon alapulnak.

A darunavir kölcsönhatásprofilja függ attól, hogy a ritonavirt vagy a kobicisztátot alkalmazzák-e farmakokinetikai hatásfokozóként, ezért a darunavir és egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén adott javaslatok eltérőek lehetnek. Az alábbi táblázatban megnevezésre kerül, amikor a REZOLSTA-ra vonatkozó ajánlások eltérnek az alacsony dózisú ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirra adottaktól. További információkért olvassa el a PREZISTA Alkalmazási előírását.

Az alábbi, gyógyszer-interakciós példákat bemutató lista nem teljes, ezért minden, a REZOLSTA-val együtt adott gyógyszer kísérőiratát el kell olvasni a metabolizmus útjával, interakciós útvonalakkal,

potenciális kockázatokkal, és az együttadásra vonatkozó megfelelő intézkedésekkel kapcsolatos információkért.

KÖLCSÖNHATÁSOK ÉS DÓZIS AJÁNLÁSOK MÁS GYÓGYSZERREKKEL TÖRTÉNŐ EGYÜTTES ADÁS ESETÉN		
Gyógyszerkészítmény példák terápiás területenként	**Interakció**	**Az egyidejű alkalmazásra vonatkozó javaslatok**
HIV-ELLENES ANTIRETROVIRÁLIS SZEREK		
Integráz szál transzfer gátlók		
Dolutegravir	Elméleti meggondolások alapján a dolutegravir várhatóan nem befolyásolja a REZOLSTA farmakokinetikáját.	A REZOLSTA és a dolutegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
Raltegravir	Egyes klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a raltegravir a darunavir plazmakoncentráció mérsékelt csökkenését okozhatja.	A jelenlegi ismeretek szerint a raltegravirnak a darunavir plazmakoncentrációjára gyakorolt hatása nem tűnik klinikailag jelentősnek. A REZOLSTA és a raltegravir dózismódosítás nélkül alkalmazható.
HIV Nukleo(z/t)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI-k)		
Didanozin naponta egyszer 400 mg	Elméleti meggondolások alapján mechanisztikus kölcsönhatás nem várható.	A REZOLSTA és a didanozin dózismódosítás nélkül alkalmazható. Amikor a didanozint REZOLSTA-val együtt adják, a didanozint éhgyomorra kell alkalmazni, 1 órával a REZOLSTA előtt vagy 2 órával azt követően (amit étellel együtt kell bevenni).
Tenofovir-dizoproxil * *a vizsgálatot tenofovir-dizoproxil fumaráttal végezték	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a tenofovir plazmakoncentrációját. (P-glikoprotein-gátlás)	A REZOLSTA és a tenofovir-dizoproxil dózismódosítás nélkül alkalmazható. A REZOLSTA és a tenofovir-dizoproxil együttes adásakor indikált lehet a veseműködés monitorozása, különösen olyan betegeknél, akiknek szisztémás alapbetegségük vagy vesebetegségük van,vagy a nephrotoxikus szereket szedő betegeknél.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	REZOLSTA-val alkalmazva a javasolt emtricitabin/tenofovir-alafenamid dózis 200/10 mg naponta egyszer.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Sztavudin Zidovudin	Mivel az elsősorban a veséken keresztül kiválasztódó egyéb NRTI szereknek (azaz emtricitabin, lamivudin, stavudin és zidovudin) eltérő az eliminációs útja, valamint az abakavir metabolizmusát nem a CYP mediálja, ezen gyógyszerek és a REZOLSTA esetén kölcsönhatás nem várható.	A REZOLSTA ezekkel a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorokkal dózismódosítás nélkül alkalmazható.

HIV Nem nukleo(z/t)id reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI-k)		
Efavirenz	Elméleti meggondolások alapján az efavirenz várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A REZOLSTA és az efavirenz egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ez a javaslat eltér a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir esetén adottól. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.
Etravirin	Elméleti meggondolások alapján az etravirin várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A REZOLSTA és az etravirin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ez a javaslat eltér a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir esetén adottól. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.
Nevirapin	Elméleti meggondolások alapján a nevirapin várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját (CYP3A-indukció). A REZOLSTA várhatóan növeli a nevirapin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és a nevirapin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ez a javaslat eltér a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir esetén adottól. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.
Rilpivirin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a rilpivirin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és a rilpivirin együttes adása dózismódosítás nélkül lehetséges, mivel a rilpivirin-koncentráció várható emelkedése nem tekinthető klinikailag jelentősnek.
CCR5-ANTAGONISTA		
Maravirok 150 mg naponta kétszer	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a maravirok plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	REZOLSTA-val való egyidejű alkalmazásakor a maravirok javasolt dózisa naponta kétszer 150 mg. További részletekért olvassa el a maravirok Alkalmazási előírását.
α1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST		
Alfuzozin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli az alfuzozin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és alfuzozin együttadása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
ANAESTHETICUM		
Alfentanil	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli az alfentanil plazmakoncentrációját.	A REZOLSTA-val történő egyidejű alkalmazás az alfentanil dózisának csökkentését teheti szükségessé, és szükségessé teszi a tartós vagy késleltetett légzésdepresszió kockázatának monitorozását.
ANTACIDÁK		
Alumínium/magnézium-hidroxid Kalcium-karbonát	Elméleti meggondolások alapján mechanisztikus kölcsönhatás nem várható.	A REZOLSTA és az antacidák dózismódosítás nélkül alkalmazhatók.

ANTIANGINÁS/ANTIARRHYTHMIÁS SZEREK		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (szisztémásan adva) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Ivabradin Kinidin Ranolazin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek az antiarrhythmiás szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A és/vagy CYP2D6-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt és ha rendelkezésre áll, ezeknél az antiarrhythmiás szereknél a terápiás koncentráció monitorozása javasolt, amikor REZOLSTA-val adják egyidejűleg. Az amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin vagy ranolazin és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Digoxin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a digoxin plazmakoncentrációját. (P-glikoprotein-gátlás)	A REZOLSTA-t kapó betegeknek kezdetben a digoxin lehető legalacsonyabb dózisának adása javasolt. A kívánt klinikai hatás elérése érdekében a digoxin dózisát körültekintően kell kititrálni, a beteg általános klinikai állapotának értékelése mellett.
ANTIBIOTIKUM		
Klaritromicin	Elméleti meggondolások alapján a klaritromicin várhatóan növeli a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás) A REZOLSTA-val való egyidejű alkalmazáskor a klaritromicin-koncentráció növekedhet. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és a klaritromicin kombinálásakor elővigyázatosság szükséges. A vesekárosodásban szenvedő betegeknél a klaritromicin esetén el kell olvasni az Alkalmazási előírásban a javasolt adagolást.
ANTIKOAGULÁNS/THROMBOCYTA-AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓ		
Apixaban Rivaroxaban	Elméleti meggondolások alapján a REZOLSTA-nak ezekkel az antikoagulánsokkal történő egyidejű alkalmazása növelheti ezeknek az antikoagulánsoknak a koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A REZOLSTA alkalmazása nem javasolt egy olyan direkt oralis antikoagulánssal (DOAC), mely a CYP3A4-en metabolizálódik és a P-gp-vel transzportálódik, mert ez fokozott vérzési kockázathoz vezethet.

Dabigatrán-etexilát Edoxabán	dabigatrán-etexilát (150 mg): <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg egyszeri dózis:</u> dabigatrán AUC ↑ 164% dabigatrán C_{max} ↑ 164% <u>darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer:</u> dabigatrán AUC ↑ 88% dabigatrán C_{max} ↑ 99%	A REZOLSTA DOAC-kal történő együttes alkalmazása esetén klinikai monitorozás és dóziscsökkentés szükséges, ha a P-gp-vel transzportálódó DOAC, ideértve a dabigatran-etexilátot és az edoxabánt is, nem metabolizálódik a CYP3A4-en.
Tikagrelor	Elméleti meggondolások alapján a REZOLSTA és a ticagrelor egyidejű alkalmazása növelheti a ticagrelor koncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A REZOLSTA és a ticagrelor egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Klopidogrél	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA és a klopidogrél egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti a klopidogrél aktív metabolitjának plazmakoncentrációját, ami csökkentheti a klopidogrél thrombocyta-aggregáció-gátló aktivitását.	A REZOLSTA klopidogréllel történő egyidejű alkalmazása nem javasolt.Más, olyan thrombocyta-aggregáció-gátlók alkalmazása javasolt (pl. prazugrel), amit nem befolyásol a CYP-gátlás vagy -indukció (lásd 4.3 pont).
Warfarin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA megváltoztathatja a warfarin plazmakoncentrációját.	A REZOLSTA és a warfarin egyidejű alkalmazásakor a nemzetközi normalizált arány (INR) monitorozása javasolt.
ANTIKONVULZÍV SZEREK		
Karbamazepin Fenobarbitál Fenitoin	Elméleti meggondolások alapján ezek az antikonvulzív szerek várhatóan csökkentik a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A REZOLSTA és ezeknek az antikonvulzív szereknek az egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
Klonazepám	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a klonazepám koncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és a klonazepám egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt.
ANTIDEPRESSZÁNSOK		
Gyógynövénykészítmények közönséges orbáncfű	Elméleti meggondolások alapján a közönséges orbáncfű várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A közönséges orbáncfű és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).

Paroxetin Szertralin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek az antidepresszánsoknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás) A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirral nyert korábbi adatok ugyanakkor ezen antidepresszánsok plazmakoncentrációjának a csökkenését mutatták (ismeretlen mechanizmus). Lehet, hogy ez utóbbi a ritonavirra specifikus.	Ha ezeket az antidepresszánsokat a REZOLSTA-val alkalmazzák, klinikai monitorozás javasolt, és az antidepresszáns dózisának módosítására lehet szükség.
Amitriptilin Dezipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek az antidepresszánsok plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a metformin plazmakoncentrációját. (MATE1-gátlás)	A beteg gondos monitorozása és a metformin dózisának módosítása javasolt a REZOLSTA-t szedő betegeknél.
ANTIEMETIKUMOK		
Domperidon	Nem vizsgálták.	A domperidon együttadása hatásfokozóval kiegészített REZOLSTA-val ellenjavallt.
GOMBAELLENES SZEREK		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Izavukonazol Pozakonazol	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a gombaellenes szereknek a plazmakoncentrációját, és a darunavir és/vagy kobicisztát plazmakoncentrációját emelhetik a gombaellenes szerek. (CYP3A-gátlás és/vagy P-gp-gátlás)	Elővigyázatosság indokolt és klinikai monitorozás javasolt. Amikor egyidejű alkalmazás szükséges, az itrakonazol napi dózisa nem haladhatja meg a 200 mg-ot.
Vorikonazol	A REZOLSTA-val történő együttes adásakor a vorikonazol-koncentrációk növekedhetnek vagy csökkenhetnek.	A vorikonazol nem kombinálható a REZOLSTA-val, csak akkor, ha a haszon/kockázat arány felmérése indokolja a vorikonazol alkalmazását.
KÖSZVÉNYELLENES GYÓGYSZEREK		
Kolhicin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a kolhicin plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy P-glikoprotein-gátlás)	A kolhicin dózisának csökkentése, vagy a kolhicin-kezelés megszakítása javasolt a normál vesefunkciójú vagy májfunkciójú betegeknél, ha REZOLSTA-kezelés szükséges. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél a kolhicin és a REZOLSTA kombinációja kontraindikált (lásd 4.3 pont).

MALÁRIAELLENES SZEREK		
Artemeter/Lumefantrin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a lumefantrin plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és az artemeter/lumefantrin dózismódosítás nélkül alkalmazható. Ugyanakkor a lumefantrin-expozíció emelkedése miatt a kombinációt óvatosan kell alkalmazni.
MYCOBACTERIUM ELLENES SZEREK		
Rifampicin	Elméleti meggondolások alapján a rifampicin várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A rifampicin és a REZOLSTA kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Rifabutin Rifapentin	Elméleti meggondolások alapján ezek az antimycobacterialis szerek várhatóan csökkentik a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A REZOLSTA és a rifabutin és rifapentin egyidejű alkalmazása nem javasolt. Ha a kombináció alkalmazása szükséges, a rifabutin javasolt dózisa hetente 3-szor 150 mg, meghatározott napokon (például hétfőn-szerdán-pénteken). A rifabutin-expozíció várható növekedése miatt a rifabutinnal járó mellékhatások, köztük a neutropenia és az uveitis fokozott ellenőrzése indokolt. A rifabutin további dóziscsökkentését nem vizsgálták. Nem szabad elfeledkezni arról, hogy előfordulhat, hogy a heti kétszeri 150 mg-os adagolás nem biztosít optimális rifabutin-expozíciót, ami a rifamicin-rezisztencia és a terápiás sikertelenség kockázatához vezet. Figyelembe kell venni a tuberculosis megfelelő kezelésére vonatkozó hivatalos ajánlásokat a HIV-fertőzött betegeknél. Ez a javaslat eltér a ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir esetén adottól. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.
DAGANATELLENES SZEREK		
Dazatinib Nilotinib Vinblasztin Vinkrisztin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a daganatellenes szereknek a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Ezeknek a gyógyszereknek a koncentrációja emelkedhet, amikor REZOLSTA-val adják egyidejűleg, ami az ezekkel a gyógyszerekkel rendszerint járó nemkívánatos események potenciális gyakoribbá válását eredményezi. Ezen daganatellenes szerek egyikének REZOLSTA-val történő kombinálásakor elővigyázatosság javasolt.
Everolimusz Irinotekán		Az everolimusz vagy irinotekán és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.

ANTIPSZICHOTIKUMOK/NEUROLEPTIKUMOK		
Perfenazin Riszperidon Tioridazin Lurazidon Pimozid Szertindol Kvetiapin	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a neuroleptikumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-, CYP2D6- és/vagy P-gp-gátlás)	A REZOLSTA, perfenazin, riszperidon vagy tioridazin egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt. A REZOLSTA-val történő egyidejű alkalmazáskor ezen neuroleptikumok esetén a neuroleptikumok dózisának csökkentése mérlegelendő. A lurazidon, pimozid, kvetiapin vagy szertindol és a REZOLSTA kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
β-BLOKKOLÓK		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a béta-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és a béta-blokkolók egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a béta-blokkolók alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő.
KALCIUMCSATORNA-BLOKKOLÓK		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezen kalciumcsatorna-blokkolóknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A- és/vagy CYP2D6-gátlás)	Ezen gyógyszerek REZOLSTA-val történő együttes adásakor a terápiás és mellékhatások klinikai monitorozása javasolt.
KORTIKOSZTEROIDOK		
Kortikoszteroidok, amelyek elsősorban a CYP3A révén metabolizálódnak (ideértve a betametazont, budezonidot, flutikazont, mometazont, prednizont, triamcinolont).	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a kortikoszteroidoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA egyidejű alkalmazása a CYP3A által metabolizálódó kortikoszteroidokkal (minden alkalmazási mód esetén) fokozhatja a szisztémás kortikoszteroid hatás kialakulásának kockázatát, beleértve a Cushing-szindrómát és a mellékvese szuppressziót. Nem javasolt az együttes alkalmazás CYP3A által metabolizálódó kortikoszteroidokkal, kivéve, ha a betegre gyakorolt előnyös hatás meghaladja a kockázatot, amely esetben a betegeket. monitorozni kell, hogy nem alakulnak-e ki szisztémás kortikoszteroid hatások. Mérlegelni kell az alternatív kortikoszteroidokat, amelyek kevésbé függnek a CYP3A metabolizmustól, például a beklometazon, különösen hosszú távú alkalmazás esetén.

Dexametazon (szisztémásan adott)	Elméleti meggondolások alapján a dexametazon (szisztémásan adott) várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció)	A REZOLSTA-val kombinált, szisztémásan adott dexametazont óvatosan kell alkalmazni.
ENDOTHELIN-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Boszentán	Elméleti meggondolások alapján a boszentán várhatóan csökkenti a darunavir és/vagy a kobicisztát plazmakoncentrációját. (CYP3A-indukció) A REZOLSTA várhatóan növeli a boszentán plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és boszentán egyidejű alkalmazása nem javasolt.
HEPATITIS C VÍRUSRA (HCV) KÖZVETLENÜL HATÓ VÍRUSELLENES SZEREK		
NS3-4A inhibitorok		
Elbasvir/grazoprevir	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA megnövelheti a grazoprevir expozicióját. (OATP1B- és CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és elbasvir/grazoprevir egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Glekaprevir/pibrentasvir	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA növelheti a glekaprevir- és a pibrentasvir-expozíciót. (P-gp, BCRP és/vagy OATP1B1/3 gátlás)	A REZOLSTA és a glekaprevir / pibrentasvir együttes alkalmazása nem javasolt.
HMG-COA-REDUKTÁZ GÁTLÓK		
Atorvasztatin Fluvasztatin Pitavasztatin Pravasztatin Rozuvasztatin Lovasztatin Szimvasztatin	Atorvasztatin (10 mg naponta egyszer): atorvasztatin AUC ↑ 290% atorvasztatin C_{max} ↑ 319% atorvasztatin C_{min} ND Rozuvasztatin (10 mg naponta egyszer): rozuvasztatin AUC ↑ 93% rozuvasztatin C_{max} ↑ 277% rozuvasztatin C_{min} ND Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, lovasztatin és szimvasztatin plazmakoncentrációját. (CYP3A gátlás)	A HMG-CoA-reduktáz gátlók és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása növelheti a lipidcsökkentő szerek plazmakoncentrációját, ami nemkívánatos eseményekhez, például myopathiához vezethet. Amikor a HMG-CoA-reduktáz gátlók és a REZOLSTA alkalmazása kívánatos, a kezelés legalacsonyabb dózissal történő elkezdése, majd a biztonságosság monitorozása közben a dózis kívánt klinikai hatás eléréséig történő emelése javasolt. A REZOLSTA lovasztatinnal vagy szimvasztatinnal történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
EGYÉB LIPIDSZINTET MÓDOSÍTÓ SZEREK		
Lomitapid	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a lomitapid expozícióját egyidejű alkalmazás esetén. (CYP3A-gátlás)	Egyidejű alkalmazás ellenjavalt (lásd 4.3 pont).
H_2-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Elméleti meggondolások alapján mechanisztikus kölcsönhatás nem várható.	A REZOLSTA dózismódosítás nélkül adható együtt H_2-receptor antagonistákkal.

IMMUNSZUPPRESSZÁNSOK		
Ciklosporin Szirolimusz Takrolimusz Everolimusz	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek az immunszuppresszánsoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	Egyidejű alkalmazáskor az immunszuppresszív szer terápiás gyógyszermonitorozását kell végezni. Az everolimusz és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása nem javasolt.
INHALÁCIÓS BÉTA-AGONISTÁK		
Szalmeterol	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli a szalmeterol plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A szalmeterol és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása nem javasolt. A kombináció a szalmeterol mellett a cardiovascularis nemkívánatos események emelkedett kockázatát eredményezheti, beleértve a QT-megnyúlást, a palpitatiót és a sinus tachycardiát is.
KÁBÍTÓ FÁJDALOMCSILLAPÍTÓK/ÓPIÁTFÜGGŐSÉG KEZELÉSE		
Buprenorfin/naloxon	Elméleti meggondolások alapján a REZOLSTA növelheti a buprenorfin és/vagy a norbuprenorfin plazmakoncentrációját.	A buprenorfin dózismódosítása nem feltétlenül szükséges, amikor REZOLSTA-val egyidejűleg alkalmazzák, de az ópiát-toxicitás tüneteinek gondos klinikai monitorozása javasolt.
Metadon	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA növelheti a metadon plazmakoncentrációját. A ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavir mellett a metadon plazmakoncentrációk kisfokú csökkenését figyelték meg. További részletekért olvassa el a darunavir Alkalmazási előírását.	A REZOLSTA-val való egyidejű alkalmazás elkezdésekor nem várható a metadon dózisának módosítása. Klinikai monitorozás javasolt, mivel előfordulhat. hogy a fenntartó kezelést bizonyos betegeknél módosítani kell.
Fentanil Oxikodon Tramadol	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA növelheti ezeknek a fájdalomcsillapítóknak a plazmakoncentrációját. (CYP2D6- és/vagy CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA ezekkel a fájdalomcsillapítókkal történő egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt.
ÖSZTROGÉN-ALAPÚ FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Droszpirenon (3 mg naponta egyszer) Etinil-ösztradiol (0,02 mg naponta egyszer) Noretindron	droszpirenon AUC ↑ 58% droszpirenon C_{max} ↑ 15% droszpirenon C_{min} ND etinil-ösztradiol AUC ↓ 30% etinil-ösztradiol C_{max} ↓ 14% etinil-ösztradiol C_{min} ND Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA megváltoztathatja a noretindron plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás, UGT/SULT-indukció)	Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszerek alkalmazása javasolt ösztrogén alapú fogamzásgátlók és REZOLSTA egyidejű alkalmazásakor. Az ösztrogéneket hormonpótló terápiaként alkalmazó betegeknél az ösztrogén-deficiencia jeleit klinikailag monitorozni kell. A REZOLSTA droszpirenon-tartalmú készítménnyel történő együttadása esetén klinikai monitorozás javasolt az esetleges hyperkalaemia miatt.

OPIÁT-ANTAGONISTÁK		
Naloxegol	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített REZOLSTA és naloxegol együttadása ellenjavallt.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ- (PDE-5-) GÁTLÓK		
Az erectilis dysfunctio kezelésére Szildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a PDE-5-inhibitoroknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A PDE-5-inhibitorok erectilis dysfunctio kezelésére történő alkalmazásakor a REZOLSTA-val való kombinált kezelést elővigyázatosan kell végezni. Ha a REZOLSTA-val egyidejűleg szildenafil, vardenafil vagy tadalafil adása indikált, ajánlott, hogy a dózis nem haladhatja meg szildenafilnál az egyszeri 25 mg-ot 48 óránként, a vardenafilnál az egyszeri dózis nem haladhatja meg a 2,5 mg-ot 72 óránként, vagy a tadalafilnál az egyszeri dózis nem haladhatja meg a 10 mg-ot 72 óránként. Az avanafil és a REZOLSTA kombinációja ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
Pulmonalis artériás hypertonia kezelése esetén Szildenafil Tadalafil	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a PDE-5-inhibitoroknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott szildenafil biztonságos és hatásos dózisát a REZOLSTA-val való egyidejű alkalmazás esetén nem állapították meg. Nagyobb a szildenafillal összefüggő nemkívánatos események lehetősége (beleértve a látászavarokat, hypotoniát, tartós erectiót és ájulást is). Ezért a REZOLSTA és a pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott szildenafil egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A REZOLSTA és a pulmonalis artériás hypertonia kezelésére alkalmazott tadalafil egyidejű alkalmazása nem javasolt.
PROTONPUMPA-INHIBITOROK		
Dexlanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Elméleti meggondolások alapján mechanisztikus kölcsönhatás nem várható.	A REZOLSTA és a protonpumpa-inhibitorok dózismódosítás nélkül kombinálhatók.

SZEDATÍVUMOK/HYPNOTICUMOK		
Buszpiron Klorazepát Diazepám Esztazolám Flurazepám Midazolám (parenterálisan adott) Zolpidem	Elméleti megfontolások alapján a REZOLSTA várhatóan növeli ezeknek a szedatívumoknak / hypnoticumoknak a plazmakoncentrációját. (CYP3A-gátlás)	A REZOLSTA és ezeknek a szedatívumoknak/hypnoticumoknak az egyidejű alkalmazásakor klinikai monitorozás javasolt, és a szedatívumok/hypnoticumok alacsonyabb dózisban történő adagolása mérlegelendő. A REZOLSTA és a parenterálisan adott midazolám egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges. Ha a parenterális midazolámot REZOLSTA-val adják egyidejűleg, azt intenzív osztályon vagy hasonló, olyan környezetben kell végezni, ahol légzésdepresszió és/vagy tartós szedáció esetén biztosítható a szoros klinikai monitorozás és a megfelelő gyógyszeres kezelés. A midazolám dózismódosítása mérlegelendő, különösen akkor, ha több mint egyetlen dózis kerül beadásra.
Midazolám (*per os* adott) Triazolám		A szájon át adott midazolám vagy triazolám és a REZOLSTA egyidejű alkalmazása kontraindikált (lásd 4.3 pont).
EJACULATIO PRAECOX KEZELÉSE		
Dapoxetin	Nem vizsgálták.	Hatásfokozóval kiegészített REZOLSTA és dapoxetin együttadása ellenjavallt.
UROLÓGIAI GYÓGYSZEREK		
Fezoterodin Szolifenacin	Nem vizsgálták.	Kellő körültekintéssel adható. A fezoterodin vagy szolifenacin mellékhatásainak monitorozása. A fezoterodin vagy szolifenacin dózisának csökkentésére lehet szükség.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincsenek terhes nőkön végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok a darunavirral vagy kobicisztáttal. Állatkísérletek nem igazoltak direkt káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúdás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont).

A terhesség alatti 800/150 mg darunavir/kobicisztát-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont), ami a terápiás sikertelenség fokozott kockázatával és a HIV gyermekre történő átvitelének fokozott kockázatával járhat. A REZOLSTA-kezelést nem szabad elkezdeni a terhesség alatt, és másik kezelést kell választani azoknál a nőknél, akik a REZOLSTA-kezelés alatt esnek teherbe (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a darunavir vagy a kobicisztát kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Patkányokon végzett kísérletek igazolták, hogy a darunavir kiválasztódik az anyatejbe, és magas gyógyszerszint mellett (1000 mg/kg/nap) az utódban toxicitást eredményezett. Az állatokon végzett kísérletek igazolták, hogy a kobicisztát kiválasztódik az anyatejbe.

A REZOLSTA-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A HIV-fertőzés csecsemőre való átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

A darunavir vagy a kobicisztát fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan nincsenek humán adatok. Állatoknál nem volt a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatás (lásd 5.3 pont). Állatkísérletek alapján nem várható, hogy a REZOLSTA hatást gyakorolna a párzásra vagy a fertilitásra.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A REZOLSTA kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kobicisztáttal együtt adott, darunavir tartalmú rezsimekkel végzett kezelés alatt a betegek egy részénél szédülésről számoltak be, amire gondolni kell, amikor a beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit mérlegelik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A REZOLSTA teljes biztonságossági profilja a vagy kobicisztáttal vagy ritonavirral, mint hatásfokozóval kiegészített darunavirral és a kobicisztáttal végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a darunavir/ritonavir forgalomba hozatalát követően nyert, rendelkezésre álló adatokból származik.

Mivel a REZOLSTA darunavirt és kobicisztátot tartalmaz, az egyes összetevőkkel járó mellékhatások megjelenése várható.

A GS-US-216-130 III. fázisú vizsgálat és a TMC114FD2HTX3001 III. fázisú vizsgálat REZOLSTA-karjának összesített adatai alapján a leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés (23%), a hányinger (17%), a bőrkiütés (13%) és a fejfájás (10%) volt. Súlyos mellékhatások a diabetes mellitus, (gyógyszer) túlérzékenység, immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, bőrkiütés, Stevens–Johnson-szindróma és hányás. Ezen súlyos, gyógyszer okozta mellékhatások mindegyike egy betegnél fordult elő (0,1%), kivéve a bőrkiütést, ami 4 betegnél jelentkezett (0,6%).

A darunavir/ritonavir klinikai fejlesztési program során és a spontán bejelentésekben jelentett leggyakoribb mellékhatások a hasmenés, hányinger, bőrkiütés, fejfájás és hányás volt. A leggyakoribb súlyos reakciók az akut veseelégtelenség, a myocardialis infarctus, az immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma, a thrombocytopenia, az osteonecrosis a hasmenés, a hepatitis és a láz.

A 96 hetes analízis alapján a korábban kezelésben még nem részesült betegeknél a napi egyszeri 800/100 mg darunavir/ritonavir biztonságossági profilja hasonló volt a naponta kétszer 600/100 mg darunavirt/ritonavirt kapó, előzőleg már kezelt betegeknél észlelthez, kivéve a hányingert, amit gyakrabban figyeltek meg a kezelésben még nem részesült betegeknél. A hányinger intenzitása enyhe volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriánként és gyakoriság szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A darunavir/kobicisztát mellett jelentkező mellékhatások felnőtteknél

MedDRA szervrendszeri kategóriák **Gyakorisági kategória**	**Mellékhatás**
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
gyakori	(gyógyszer) túlérzékenység
nem gyakori	immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
gyakori	anorexia, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia
nem gyakori	diabetes mellitus, dyslipidaemia, hyperglykaemia, hyperlipidaemia
Pszichiátriai kórképek	
gyakori	szokatlan álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, hasi fájdalom, hasi distensio, dyspepsia, flatulencia
nem gyakori	akut pancreatitis, emelkedett pancreas-enzimszintek
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
gyakori	emelkedett májenzimszintek
nem gyakori	hepatitis*, cytolyticus hepatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
nagyon gyakori	bőrkiütés (beleértve a macularis, maculo-papularis, papularis, erythematosus, viszkető bőrkiütést, generalizált bőrkiütést és allergiás dermatitist)
gyakori	pruritus
nem gyakori	Stevens–Johnson-szindróma[#], angiooedema, urticaria
ritka	eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta reakciók*
nem ismert	toxicus epidermalis necrolysis*, akut generalizált exanthemás pustulosis*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
gyakori	myalgia
nem gyakori	osteonecrosis*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
ritka	kristály nephropathia*§
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
nem gyakori	gynaecomastia*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
gyakori	fáradtság, asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
gyakori	emelkedett kreatininszint a vérben

* Ezeket a gyógyszer okozta mellékhatásokat a darunavirral/kobicisztáttal végzett klinikai vizsgálatokban nem jelentették, de észlelték a darunavir/ritonavir-kezelés mellett és várható darunavir/kobicisztáttal is.

\# Amikor a DRV/KOBI/emtricitabin/tenofovir-alafenamid klinikai vizsgálati adatokat is figyelembe vették, akkor a Stevens–Johnson-szindróma ritkán fordult elő (2551 alany közül 1-nél), ami konzisztens a DRV/rtv klinikai vizsgálati programmal (lásd 4.4 pont, Súlyos bőrreakciók).

§ A forgalombahozatalt követően azonosított mellékhatás. Az alkalmazási előírásra vonatkozó irányelvek szerint (2. revízió, 2009. szeptember) ennek a mellékhatásnak a forgalombahozatalt követő gyakoriságát a „3-as szabály" alapján határozták meg.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrkiütés
A darunavirral/ritonavirral és a darunavirral/kobicisztáttal végzett klinikai vizsgálatokban a bőrkiütés főként enyhe - közepesen súlyos volt, gyakran a kezelés első négy hetében jelentkezett, és az adagolás folytatása mellett elmúlt (lásd 4.4 pont). Egy, naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal és egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel, napi egyszeri 800 mg darunavirt értékelő egykaros vizsgálat és egy olyan vizsgálat egyik karjának összesített adatai, amelyben napi egyszeri 800/150 mg REZOLSTA-t és egyéb antiretrovirális gyógyszereket adtak, azt mutatták, hogy a betegek 1,9%-a hagyta abba a kezelést bőrkiütés miatt.

Anyagcsere-paraméterek
Antiretrovirális terápia során a testtömeg és a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Musculoskeletalis rendellenességek
Emelkedett CPK aktivitást, myalgiát, myositist és ritkán rhabdomyolysist jelentettek a HIV-ellenes proteáz-inhibitorok alkalmazásakor, különösen a NRTI-kel való kombináció esetén.

Osteonecrosis eseteit jelentették, különösen az általánosan elfogadott kockázati tényezőkkel rendelkező betegeknél, előrehaladott HIV-betegség vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (CART) expozíció esetén. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma
Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (CART) megkezdésekor gyulladásos reakció léphet fel a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben. Autoimmun betegségek (például Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették, azonban a megjelenésig eltelt idő a bejelentések szerint rendkívül változó, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Vérzés haemophiliás betegeknél
Vannak gyakoribb, spontán vérzésekről szóló beszámolók antiretrovirális proteáz-inhibitorokat kapó haemophiliás betegeknél (lásd 4.4 pont).

A számított kreatinin-clearance csökkenése
Kimutatták, hogy a kobicisztát a kreatinin renalis tubularis szekréciójának gátlása következtében csökkenti a számított kreatinin-clearance-et. A szérum kreatininszintnek a kobicisztát inhibitoros hatása következtében kialakuló növekedése általában nem haladja meg a 0,4 mg/dl-t.

A kobicisztát szérum kreatininszintre gyakorolt hatását egy I. fázisú vizsgálatban egészséges veseműködésű (eGFR ≥ 80 ml/perc, n = 12) és enyhe - közepes fokú vesekárosodásban (eGFR: 50-79 ml/perc, n = 18) szenvedő vizsgálati alanyoknál értékelték. A számított glomerulus filtrációs rátában a kiindulási értékhez képest bekövetkező, a Cockcroft-Gault módszerrel ($eGFR_{CG}$) számított, a 150 mg kobicisztát-kezelés megkezdése után 7 napon belül jelentkező változást figyeltek meg az egészséges veseműködésű (-9,9 ± 13,1 ml/perc) és az enyhe - közepes fokú vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál (-11,9 ± 7,0 ml/perc). Ez az $eGFR_{CG}$-ben bekövetkező csökkenés a kobicisztát abbahagyása után reverzíbilis volt, és a tesztgyógyszerként alkalmazott iohexol-clearance-szel mérve nem befolyásolta az aktuális glomerulus filtrációs rátát.

A III. fázisú, egykaros vizsgálatban (GS-US-216-130) az $eGFR_{CG}$ csökkenését észlelték a 2. héten, ami a 48. hétig változatlan maradt. A kiindulási értékhez viszonyított $eGFR_{CG}$-változás -9,6 ml/perc volt a 2. héten, és -9,6 ml/perc volt a 48. héten. A TMC114FD2HTX3001 III. fázisú vizsgálat REZOLSTA-karján az átlagos $eGFR_{CG}$-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás -11,1 ml/perc volt a 48. héten, és az átlagos $eGFR_{cisztatin\ C}$-ben a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás +2,9 ml/perc/1,73 m² volt a 48. héten.

A további információkat olvassa el a kobicisztát Alkalmazási előírásában.

Gyermekek és serdülők

A REZOLSTA összetevőinek biztonságosságát 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőknél értékelték a GS-US-216-0128-vizsgálatban (korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált, N = 7). Ennek a serdülő betegekkel végzett vizsgálatnak a biztonságossági analízise a darunavir és kobicisztát felnőtt betegeknél ismert biztonságossági profiljához képest nem azonosított új biztonságossági aggályokat.

További speciális populációk

Hepatitis B- és/vagy C-vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek
Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a REZOLSTA hepatitis B- és/vagy C-vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazása tekintetében. A naponta 600/100 mg darunavir és ritonavir kombinált kezelésben részesülő 1968, korábban kezelésben már részesült beteg közül 236 beteg szenvedett hepatitis B- vagy C-vírus okozta társfertőzésben. A társfertőzésben szenvedő betegeknél nagyobb valószínűséggel észleltek magasabb kiindulási és a kezelés által kiváltott hepatikus transzaminázszint-emelkedést, mint azoknál, akiknek nem volt krónikus vírushepatitisük (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A REZOLSTA vagy kobicisztáttal kombinált darunavir túladagolásával szerzett humán tapasztalat mennyisége korlátozott. Egészséges önkénteseknek önmagában egyszeri, maximálisan 3200 mg darunavir belsőleges oldatot, illetve ritonavirrel kombinálva, legfeljebb 1600 mg darunavir tablettát adagolva nem tapasztaltak mellékhatásra utaló tüneteket.

A REZOLSTA túladagolásának nincs specifikus antidotuma. A REZOLSTA túladagolás kezelésének általános szupportív intézkedésekből, köztük a vitális paraméterek monitorozásából, valamint a beteg klinikai állapotának észleléséből kell állnia. Mivel a darunavir és a kobicisztát fehérjekötődése magas, nem valószínű, hogy a dialysis hasznos a hatóanyag jelentős eltávolításában.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, HIV-fertőzés antivirális kezelésére, kombinációk, ATC-kód: J05AR14

Hatásmechanizmus

A darunavir a HIV-1 proteáz dimerizációjának és katalitikus aktivitásának inhibitora (K_D-érték: $4,5 \times 10^{-12}$M). Szelektíven gátolja a HIV által kódolt Gag-Pol poliproteinek hasadását a vírus által fertőzött sejtekben, ezáltal kivédi az érett, fertőzőképes vírus partikulumok képződését.

A kobicisztát a CYP3A alcsaládba tartozó citokróm P450 mechanizmus-alapú inhibitora. A CYP3A-mediált metabolizmus kobicisztát általi gátlása fokozza a CYP3A szubsztrátok, mint például a darunavir szisztémás expozícióját, ahol a biohasznosulás a CYP3A-dependens metabolizmus miatt korlátozott és a felezési idő lerövidült.

In vitro antivirális aktivitás

A darunavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok, valamint a laboratóriumi HIV-2 törzsek ellen fejti ki hatását az akutan fertőzött T-sejt vonalakon, az emberi perifériás vér mononukleáris sejtjein és az emberi monocytákon/macrophagokon, a EC_{50} 1,2-8,5 nM (0,7-5,0 ng/ml) medián-érték tartományban. A darunavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 M-csoport széles sávjában (A, B, C, D, E, F, G) és az O-csoport elsődleges izolátumaival szemben < 0,1- 4,3 nM között változó EC_{50}-értékkel. Ezek az EC_{50} értékek jóval az 50%-os celluláris toxicitási koncentráció értéke, a 87 μM - > 100 μM tartomány alatt vannak.

A kobicisztátnak nincs HIV-1-elleni, kimutatható vírusellenes aktivitása, és nem antagonizálja a darunavir antiviralis hatását.

Rezisztencia

A vad típusú HIV-1 törzs darunavir-rezisztens vírusainak *in vitro* szelekciója hosszú időt (> 3 évet) vett igénybe. A kiszelektálódott vírusok a darunavir 400 nM-t meghaladó koncentrációi mellett növekedésre képtelenek voltak. Az ilyen körülmények között kiszelektálódott, és darunavirral szemben csökkent érzékenységet (szélső értékek: 23-50-szeres) mutató vírusok a proteáz génben 2-4 aminosav szubsztitúciót tartalmaztak. A kiválasztott kísérletben az újonnan felbukkanó vírusok darunavirral szembeni csökkent érzékenységét nem magyarázhatják ezeknek a proteáz mutációknak a megjelenése.

A REZOLSTA rezisztencia-profilját a darunavir határozza meg. A kobicisztát a vírusellenes aktivitás hiánya miatt nem okoz semmilyen HIV rezisztencia mutációt. A REZOLSTA rezisztencia-profilját két, a darunavirral/ritonavirral korábban még nem kezelt (ARTEMIS) és korábban kezelésben már részesült (ODIN) betegekkel végzett III. fázisú vizsgálat, valamint a korábban még nem kezelt és korábban kezelésben már részesült betegekkel végzett GS-US-216-130-vizsgálat 48. heti analízisének adatai támasztják alá.

A kialakuló rezisztens HIV-1-vírus alacsony arányát észlelték a retrovírus-ellenes kezelést korábban nem kapott olyan betegeknél, akiket először kezeltek naponta egyszer REZOLSTA-val vagy

800/100 mg darunavirral/ritonavirral, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva, és a korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott olyan betegeknél, akiknek nem voltak darunavir rezisztenciával összefüggő mutációik, és REZOLSTA-t vagy 800/100 mg darunavirt/ritonavirt kaptak, egyéb retrovírus-ellenes kezeléssel kombinálva. Az alábbi táblázat a HIV-1 proteáz mutációk kialakulását és proteáz-inhibitorokkal szembeni érzékenység elvesztését mutatja a virológiai sikertelenség esetén, a GS-US-216-130-, az ARTEMIS- és az ODIN-vizsgálat végpontjában.

	GS-US-216-130[a]		**ARTEMIS[b]**	**ODIN[b]**	
	Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 295	**Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg naponta egyszer N = 18**	**Korábban még nem kezelt darunavir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer N = 343**	**Korábban már kezelt darunavir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer N = 294**	**Korábban már kezelt darunavir/ritonavir 600/100 mg naponta kétszer N = 296**
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma és mutációk[c] kialakulásához vezető genotípus adatok a végpontban, n/N					
Elsődleges (major) proteáz-inhibitor mutációk	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Proteáz-inhibitor rezisztenciával összefüggő mutációk	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
A virológiai sikertelenséget mutató vizsgálati alanyok száma és a végponton proteáz-inhibitor érzékenység vesztést mutató fenotípus adatok a kiindulási értékhez képest[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
szakvinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

[a] Virológiai sikertelenség meghatározása, a rezisztencia vizsgálat szerint kiválasztva: soha nem szuppresszált: igazolt HIV-1 RNS < 1 $\log_{10}$ csökkenés a vizsgálat megkezdésétől, és ≥ 50 kópia/ml a 8. héten; igazolva a következő kontrollvizsgálat alkalmával; rebound: HIV-1 RNS < 50 kópia/ml amit igazolt HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml vagy igazolt > 1 $\log_{10}$ HIV-1 RNS emelkedés követ a nadir után; az utolsó kontrollvizsgálat idején a kezelés abbahagyásakor a HIV-1 RNS ≥ 400 kópia/ml

[b] A virológiai sikertelenség a TLOVR (time to loss of virologic response: a virológiai válasz elvesztéséhez eltelt idő) non-VF (non-virologic failure: nem virológiai sikertelenség) cenzúrázott algoritmus alapján (a HIV-1 RNS > 50 kópia/ml)

[c] IAS-USA (International AIDS Society-USA: Nemzetközi AIDS Társaság Amerikai Egyesült Államok) lista

[d] A GS-US216-130-vizsgálatban a kiindulási fenotípus nem állt rendelkezésre

Kereszt-rezisztencia

A GS-US-216-130-vizsgálat virológiai sikertelenségei között egyéb HIV proteáz-inhibitorokkal való kereszt-rezisztenciát nem észleltek. Az ARTEMIS-re és az ODIN-ra vonatkozó információkért lásd a fenti táblázatot.

Klinikai eredmények

A REZOLSTA antiretrovirális hatását a darunavir összetevő okozza. A kobicisztát, mint a darunavir farmakokinetikai hatásfokozójának aktivitását farmakokinetikai vizsgálatok igazolták. Ezekben a farmakokinetikai vizsgálatokban a 150 mg kobicisztáttal, mint hatásfokozóval kiegészített 800 mg darunavir-expozíció azonos volt, mint amit a 100 mg ritonavir, mint hatásfokozó mellett észleltek. A

darunavir, mint a REZOLSTA összetevője, bioekvivalens az önálló gyógyszerekként, naponta egyszer, 150 mg kobicisztáttal kombinációban adott, napi egyszeri 800 mg darunavirral (lásd 5.2 pont).

A napi egyszeri REZOLSTA hatásosságának bizonyítéka a korábban retrovírus-ellenes kezelést még nem kapott és a korábban retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegekkel végzett GS-US-216-130-vizsgálat, a korábban retrovírus-ellenes kezelést még nem kapott betegekkel végzett TMC114FD2HTX3001-vizsgálat 48. heti analízisének adatain, valamint két III. fázisú vizsgálat, a sorrendben korábban retrovírus-ellenes kezelést még nem kapott és a korábban retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegekkel, naponta egyszer 800/100 mg darunavirral/ritonavirral végzett ARTEMIS- és ODIN-vizsgálatokon alapul.

A REZOLSTA-val felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatok leírása

A naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott és korábban retrovírus-ellenes kezelést kapott betegeknél
A GS-US-216-130 egykaros, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat, ami a kobicisztáttal adott darunavir farmakokinetikai tulajdonságait, biztonságosságát, tolerabilitását és hatásosságát értékeli 313, HIV-1-fertőzött felnőtt betegnél (295, korábban még nem kezelt és 18, korábban már kezelt). Ezek a betegek naponta egyszer 150 mg kobicisztáttal kombinált napi egyszeri 800 mg darunavirt kaptak a vizsgálatot végző által kiválasztott, optimalizált háttérkezelés mellett, ami 2 aktív nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorból állt.

Az ebben a vizsgálatban való részvételre alkalmas, HIV-1-fertőzött betegeknél genotípus-szűrés történt, ami nem mutatott darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat és a plazma HIV-1 RNS ≥ 1000 kópia/ml volt. Az alábbi táblázat a GS-US-216-130-vizsgálatból származó hatásossági adatok 48 hetes analízisét mutatja:

	GS-US-216-130		
Kimenetel a 48. héten	**Korábban még nem kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 295**	**Korábban már kezelt darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 18**	**Minden vizsgálati alany darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + optimalizált háttérkezelés N = 313**
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
átlagos HIV-1 RNS log változás a kiindulási értékhez képest (log_{10} kópia/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest[b]	+174	+102	+170

[a] TLOVR algoritmus szerinti imputáció
[b] Az utolsó észlelt adat alapján végzett imputáció

A napi egyszeri 800/150 mg-os, fix dózisú darunavir/kobicisztát kombináció hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott betegeknél
A TMC114FD2HTX3001 egy, a darunavir/kobicisztát/emtricitabin/tenofovir-alafenamid, illetve a darunavir/kobicisztát fix dózisú kombináció + az emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát hatásosságát és biztonságosságát összehasonlító randomizált, aktív-kontrollos, kettős vak, III. fázisú vizsgálat. A darunavir/kobicisztát fix dózisú kombinációs terápiás karon 363, HIV-1-fertőzött, felnőtt, korábban még nem kezelt beteget kezeltek.

Az ebben a vizsgálatban való részvételre alkalmas, HIV-1-fertőzött betegeknél a plazma HIV-1 RNS ≥ 1000 kópia/ml volt. Az alábbi táblázat a TMC114FD2HTX3001-vizsgálat darunavir/kobicisztát-karjának 48 hetes hatásossági adatait mutatja:

	TMC114FD2HTX3001 (darunavir/kobicisztát-kar)
Kimenetel a 48. héten	**Korábban még nem kezelt, darunavir/kobicisztát 800/150 mg, naponta egyszer + emtricitabin/tenofovir-dizoproxil-fumarát N = 363**
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml[a]	321 (88,4%)
Virológiai sikertelenség[a]	12 (3,3%)
Nincsenek virológiai adatok a 48. hetes időablakban[a]	30 (8,3%)
CD4+ sejtszám átlagos változása a kiindulási értékhez képest[b]	+173,8

[a] Pillanatnyi eredmény algoritmus szerinti imputációk

[b] A vizsgálatot be nem fejező beteg hibás adatot jelent: a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeknél a változás 0 értékkel került bevitelre

A darunavirral/ritonavirral felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatok leírása

A naponta egyszer 100 mg ritonavirral együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést nem kapott betegeknél

A naponta egyszer adott 800/100 mg darunavir/ritonavir hatásosságának bizonyítéka a randomizált, kontrollos, nyílt, III. fázisú, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegek körében végzett ARTEMIS-vizsgálat 192. heti adatainak analízisein alapul, összehasonlítva a naponta egyszer adott 800/100 mg darunavir/ritonavir és a napi 800/200 mg lopinavir/ritonavir (napi kétszeri vagy napi egyszeri sémában adva) kombinációval. Mindkét karon napi egyszeri 300 mg tenofovir-dizoproxil-fumarátból és napi egyszeri 200 mg emtricitabinből álló, fix háttérkezelést alkalmaztak.

Az alábbi táblázat az ARTEMIS-vizsgálatból származó hatásossági adatok 48 hetes és 96 hetes analízisét mutatja:

ARTEMIS						
	48. hét[a]			**96. hét[b]**		
Végpontok	**darunavir/ ritonavir 800/100 mg naponta egyszer N = 343**	**lopinavir/ ritonavir 800/200 mg naponta N = 346**	**Kezelések közti különbség (a különbség 95%-os CI-a)**	**darunavir/ ritonavir 800/100 mg naponta egyszer N = 343**	**lopinavir/ ritonavir 800/200 mg naponta N = 346**	**Kezelések közti különbség (a különbség 95%-os CI-a)**
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml[c] Minden beteg	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]
Kiindulási HIV-RNS < 100 000 mellett	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]
Kiindulási HIV-RNS ≥ 100 000 mellett	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]
Kiindulási CD4+ sejtszám < 200 mellett	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]

Kiindulási CD4+ sejtszám ≥ 200 mellett	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]
medián CD4+ sejtszám változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6$/l)[e]	+137	+141		+171	+188	

[a] A 48. heti analíziseken alapuló adatok
[b] A 96. heti analíziseken alapuló adatok
[c] TLOVR algoritmus szerinti imputáció
[d] A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján
[e] A vizsgálatot be nem fejező beteg hibás adatot jelent: a vizsgálatot idő előtt megszakító betegeknél a változás 0-értékkel került bevitelre

A darunavir/ritonavir-kezelésre adott virológiai válasz nem rosszabb voltát (non-inferioritás) - amit a < 50 kópia/ml HIV-1 RNS plazmaszintű betegek százalékos arányaként definiáltak - mind a kezelni szándékozott (intent-to-treat), mind a protokoll szerinti (on protocol) populációkban igazolták (előre meghatározott 12%-os, non-inferioritási határértéken) a 48. heti analízisben. Ezeket az eredményeket megerősítették az ARTEMIS-vizsgálat 96 hetes kezelési adatainak analízisei. Ezek az eredmények fennmaradtak a 192. kezelési hétig az ARTEMIS vizsgálatban.

A naponta egyszer 100 mg ritonavirral együtt adott napi egyszeri 800 mg darunavir hatásossága a korábban retrovírus-ellenes kezelést már kapott betegeknél
Az ***ODIN*** egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat, ami a napi egyszeri 800/100 mg darunavirt/ritonavirt hasonlítja össze a napi kétszeri 600/100 mg darunavirral/ritonavirral antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 vírussal fertőzött olyan betegeknél, akiket genotípus rezisztencia vizsgálattal szűrtek, ami nem mutatott darunavir rezisztenciával összefüggő mutációkat (azaz V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V), és a szűréskor a HIV-1 RNS > 1000 kópia/ml volt. A hatásossági analízis 48 hetes kezelésen alapul (lásd az alábbi táblázatot). Mindkét karon optimalizált háttérkezelést (OBR) alkalmaztak, ami kettő vagy több nukleozid reverz transzkriptáz inhibitort (NRTI) tartalmazott.

ODIN			
	48. hét		
Végpontok	**darunvir/ritonavir 800/100 mg naponta egyszer + OBR N = 294**	**darunvir/ritonavir 600/100 mg naponta kétszer + OBR N = 296**	**Kezelések közti különbség (A különbség 95%-os CI-a)**
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Kiindulási HIV-1 RNS (kópia/ml) mellett			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Kiindulási CD4+ sejtszám ($\times 10^6$/l) mellett			
≥ 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)
HIV-1 klád mellett			
B típus	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
AE típus	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
C típus	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Egyéb[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Az átlagos CD4+ sejtszám változása a kiindulási értékhez képest ($\times 10^6$/l)[e]	+108	+112	-5[d] (-25; 16)

[a] TLOVR algoritmus szerinti imputáció
[b] A %-ban kifejezett válasz különbségének normál approximációja alapján
[c] A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF és CRF06_CPX kládok
[d] Az átlagok különbsége
[e] Az utolsó észlelt adat alapján végzett imputáció

A napi egyszeri 800/100 mg darunavir/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ, amit az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS plazmaszintet elérő betegek százalékában határoztak meg, a 48. héten sem a kezelni szándékozott, sem a protokoll szerinti betegcsoportokban nem találták rosszabbnak (az előre meghatározott 12%-os non-inferioritási határértéken) a napi kétszeri 600/100 mg darunavir/ritonavir-kezeléshez képest.

A REZOLSTA nem alkalmazható azoknál a betegeknél, akiknek egy vagy több, darunavir-rezisztenciával összefüggő mutációjuk van, vagy akiknél a HIV-1 RNS ≥ 100 000 kópia/ml, vagy a CD4+ sejtszám < 100 sejt × 10^6/l (lásd 4.2 és 4.4 pont). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a B-től eltérő HIV-1 kládokkal fertőzött betegekkel kapcsolatban.

Gyermekek és serdülők

A REZOLSTA 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülő betegeknél történő alkalmazását a felnőttekkel végzett vizsgálatok, valamint a REZOLSTA összetevőit HIV-1-fertőzött serdülőknél értékelő GS-US-216-0128-vizsgálat támasztja alá. További, a fentieket alátámasztó információkért olvassa el a darunavir és a kobicisztát Alkalmazási előírását.

A nyílt elrendezésű, II/III. fázisú GS-US-216-0128-vizsgálatban a 800 mg darunavir és 150 mg kobicisztát (külön-külön tablettákban adva), valamint legalább 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI) hatásosságát, biztonságosságát és farmakokinetikai tulajdonságait 7, HIV-1-fertőzött, korábban már kezelt, virológiailag szuppresszált serdülőnél értékelték (lásd 5.2 pont). A betegek stabil dózisú retrovírus elleni kezelési rendet kaptak (legalább 3 hónapja), ami 2 nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral kombinált, ritonavirrel adott darunavirből állt. A betegeket ritonavirről naponta egyszer 150 mg kobicisztátra állították át, és folytatták a darunavirt (N = 7) és a 2 NRTI-t.

A virológiai kimenetel a retrovírus-ellenes kezelést már kapott, virológiailag szuppresszált serdülőknél a 48. héten	
GS-US-216-0128	
Kimenetel a 48. héten	**Darunavir/kobicisztát + legalább 2 NRTI (N = 7)**
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml az FDA pillanatkép módszere szerint	85,7% (6)
CD4+ százalékos változás mediánértéke a kiindulási értékhez képest[a]	-6,1%
CD4+ sejtszám medián változása a kiindulási értékhez képest[a]	-342 sejt/mm^3

[a] Nincs imputáció (megfigyelt adatok).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a REZOLSTA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően HIV-1 fertőzés kezelése esetén.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Egy biohasznosulási vizsgálatban kimutatták, hogy a naponta egyszer adott REZOLSTA és 800/100 mg darunavir/ritonavir esetén dinamikus egyensúlyi állapotban, étkezést követően, egészséges vizsgálati alanyoknál a darunavir-expozíció hasonló volt.
A REZOLSTA és az önálló készítményekként egyidejűleg alkalmazott 800/150 mg darunavir/kobicisztát bioekvivalenciáját étkezést követően és éhomra adva is igazolták egészséges vizsgálati alanyoknál.

Felszívódás

Darunavir
Az egyszeri 600 mg-os dózisban, önmagában adott darunavir oralis abszolút biohasznosulása megközelítőleg 37%.

Egészséges önkénteseknél a REZOLSTA szájon át történő alkalmazását követően a darunavir gyorsan felszívódott. A darunavir maximális plazmakoncentrációja kobicisztát jelenlétében rendszerint 3-4,5 órán belül elérésre kerül. Egészséges önkénteseknél a REZOLSTA szájon át történő alkalmazását követően a kobicisztát maximális plazmakoncentrációját az adagolás után 2-5 órával észlelték.

Étellel adva a darunavir relatív expozíciója 1,7-szer magasabb, mint amikor étel nélkül veszik be. Ezért a REZOLSTA tablettát étellel együtt kell bevenni. Az étel típusa nem befolyásolja a REZOLSTA-expozícióját.

Eloszlás

Darunavir
A darunavir megközelítőleg 95%-a kötődik a plazmafehérjékhez. A darunavir elsősorban a plazma α_1-savas glikoproteinhez kötődik.
Intravénás alkalmazást követően az önmagában alkalmazott darunavir eloszlási térfogata 88,1 ± 59,0 l (átlag ± SD) volt, és napi kétszer 100 mg ritonavir jelenlétében 131 ± 49,9 l-re (átlag ± SD) emelkedett.

Kobicisztát
A kobicisztát 97 - 98%-a kötődik a humán plazmafehérjékhez, és az átlagos plazma - vér gyógyszerkoncentráció arány megközelítőleg 2 volt.

Biotranszformáció

Darunavir
Humán máj mikroszómákon végzett *in vitro* kísérletek azt mutatják, hogy a darunavir elsődlegesen oxidatív metabolizmuson megy keresztül. A darunavirt nagymértékben metabolizálja a hepaticus CYP rendszer, és csaknem kizárólag a CYP3A4 izoenzim. A ^{14}C-vel jelzett darunavirral egészséges önkénteseken végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az egyszeri 400/100 mg darunavir/ritonavir dózis beadását követően a plazmában mért radioaktivitás döntő része az anyavegyületből származott. A darunavirnak legalább 3 oxidatív metabolitját azonosították emberben. Valamennyi legalább 10-szer kisebb aktivitással rendelkezett a vad típusú HIV ellen, mint a darunavir.

Kobicisztát
A kobicisztát a CYP3A (nagymértékben) és a CYP2D6 (kismértékben) által mediált oxidáció útján metabolizálódik, és nem esik át glükuronidáción. ^{14}C-jelzett kobicisztát szájon át történő alkalmazását követően a plazmában keringő radioaktivitás 99%-a a változatlan formában lévő kobicisztátból származott. A metabolitok alacsony szintjét figyelték meg a vizeletben és a székletben, és ezek nem járulnak hozzá a kobicisztát CYP3A-inhibitoros aktivitásához.

Elimináció

Darunavir
400/100 mg ^{14}C-darunavir/ritonavir dózis beadása után az alkalmazott ^{14}C-darunavir dózisnak kb. 79,5%-a a székletből és 13,9%-a a vizeletből volt visszanyerhető. A változatlan darunavir az alkalmazott dózis megközelítőleg 41,2%-át tette ki a székletben, és 7,7%-át a vizeletben. A darunavir terminális eliminációs felezési ideje ritonavirrel történő együttadás esetén kb. 15 óra volt.
Az önmagában adott darunavir (150 mg) intravénás clearance-e 32,8 l/óra, míg alacsony ritonavir dózis jelenlétében 5,9 l/óra.

Kobicisztát
A ^{14}C-jelölt kobicisztát szájon át történő alkalmazását követően az alkalmazott dózis 86%-a volt visszanyerhető a székletből és 8,2%-a a vizeletből. A kobicisztát medián terminális felezési ideje a REZOLSTA alkalmazása után megközelítőleg 3-4 óra.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők
A REZOLSTA különböző összetevőivel kapcsolatban rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok azt mutatják, hogy a felnőttek és a serdülők között nem voltak az expozícióban mutatkozó, klinikailag jelentős különbségek. Továbbá, gyermekgyógyászati betegeknél vizsgálták a 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavir farmakokinetikáját, 7, 12 éves és 18 évesnél fiatalabb kor közötti, legalább 40 kg-os testtömegű serdülőnél, akik a GS-US-216-0128-vizsgálatban 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavirt kaptak. A serdülőkori geometriai átlag expozíció (AUC_{tau}) hasonló volt a darunavir esetén és 19%-kal emelkedett a kobicisztát esetén a GS-US-216-0130-vizsgálatban 150 mg kobicisztáttal egyidejűleg alkalmazott 800 mg darunavirt kapó felnőtteknél elért expozícióhoz viszonyítva. A kobicisztát esetén megfigyelt különbséget nem tartották klinikailag jelentősnek.

	Felnőttek a GS-US-216-0130 vizsgálatban, 24. hét (referencia)[a] átlag (%CV) GLSM	**Serdülők a GS-US-216-0128 vizsgálatban, 10. nap (teszt)[b] átlag (%CV) GLSM**	**GLSM arány (90%-os CI) (teszt/referencia)**
N	60[c]	7	
DRV PK paraméter			
AUC_{tau} (h×ng/ml)[d]	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7 319	0,99 (0,83-1,17)
C_{tau} (ng/ml)[d]	1 311 (74.0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK paraméter			
AUC_{tau} (h.ng/ml)[d]	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C_{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C_{tau} (ng/ml)[d]	32,8 (289,4) 17,2[e]	28,3 (157,2) 22,0[e]	1,28 (0,51-3,22)

[a] 24. heti intenzív PK adatok olyan alanyoktól, akik DRV 800 mg + COBI 150 mg-ot kaptak.
[b] 10. napi intenzív PK adatok olyan alanyoktól, akik DRV 800 mg + COBI 150 mg-ot kaptak.
[c] N = 59 az AUC_{tau}-ra és C_{tau}-ra vonatkozólag.
[d] Az adagolás előtti (0. óra) koncentrációt használták helyettesítő adatként a 24. órában mért koncentráció helyett az AUC_{tau} és a C_{tau} becslése céljából, a GS-US-216-0128 vizsgálatban.
[e] N = 57 a C_{tau} GLSM-re vonatkozólag a GS-US-216-0130 és N = 5 a GS-US-216-0128 vizsgálatban.

Idősek
Darunavir
Ebben a populációban korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise során bebizonyosodott, hogy a darunavir farmakokinetikája nem különbözik számottevően a HIV-fertőzött betegeknél értékelt életkor tartományban (18-75 év) (n = 12, életkor ≥ 65 év) (lásd 4.4 pont). Ugyanakkor csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 65 évesnél idősebb betegeknél.

Kobicisztát
A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságait időseknél (65 éves és idősebb) nem vizsgálták teljes mértékben.

Nem
Darunavir
A populációs farmakokinetikai analízis kissé magasabb (16,8%) darunavir-expozíciót mutatott a HIV-fertőzött nőknél, mint férfiaknál. A különbség klinikailag nem jelentős.

Kobicisztát
Nem azonosítottak a nemi hovatartozásból adódó, klinikailag jelentős farmakokinetikai különbségeket a kobicisztát esetén.

Vesekárosodás
A REZOLSTA-t vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Darunavir
^{14}C-darunavir/ritonavir-kezeléssel végzett tömegegyensúlyi vizsgálat azt mutatta, hogy a beadott darunavir dózis körülbelül 7,7%-a változatlan formában választódik ki a vizeletbe.

Bár a darunavirt nem vizsgálták vesekárosodásban szenvedő betegeknél, a populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a darunavir farmakokinetikája nem változott számottevően közepes fokú vesekárosodásban szenvedő, HIV-fertőzött betegeknél (kreatinin-clearance 30-60 ml/perc, n = 20) (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Kobicisztát
A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságait értékelő vizsgálatot végeztek nem HIV-1-fertőzött, súlyos vesekárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal (számított kreatinin-clearance 30 ml/perc alatt). Nem észleltek jelentős, a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatkozó különbséget a súlyos vesekárosodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között, ami konzisztens a kobicisztát alacsony renalis clearance-ével.

Májkárosodás
A REZOLSTA-t májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták.

Darunavir
A darunavirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy, a napi kétszeri darunavir/ritonavir (600/100 mg) kombináció többszöri adagolásával végzett vizsgálatban bebizonyosodott, hogy a darunavir teljes plazmakoncentrációja enyhe (Child-Pugh A stádium, n = 8) és közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium, n = 8) májkárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt, mint egészséges vizsgálati alanyoknál. Ugyanakkor a szabad darunavir-koncentrációk azonban körülbelül 55%-kal (Child-Pugh A stádium), illetve 100%-kal (Child-Pugh B stádium) voltak magasabbak. Ennek az emelkedésnek a klinikai jelentősége nem ismert, ezért a darunavirt/ritonavirt óvatosan kell alkalmazni. A súlyos májkárosodásnak a darunavir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Kobicisztát
A kobicisztátot elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. A kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságait értékelő vizsgálatot végeztek nem HIV-1-fertőzött, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyokkal (Child-Pugh B stádium). Nem észleltek jelentős, a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaiban mutatkozó különbséget a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő és az egészséges vizsgálati alanyok között. Az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodásban szenvedő betegeknél a REZOLSTA dózisának módosítása nem szükséges. A súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) betegeknél a kobicisztát farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Hepatitis B- és/vagy hepatitis C-társfertőzés
A klinikai vizsgálatokból nem származott elegendő mennyiségű farmakokinetikai adat ahhoz, hogy meghatározzák a hepatitis B és/vagy hepatitis C-vírus-fertőzésnek a darunavir és a kobicisztát farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Terhesség és a szülést követő időszak
A terhesség alatti REZOLSTA-kezelés alacsony darunavir-expozíciót eredményez. A terhesség második trimesztere alatt REZOLSTA-t kapó nőknél az összes darunavir C_{max}, AUC_{24h} és C_{min} átlagos, egyénen belüli értékek sorrendben 49%-kal, 56%-kal és 92%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A terhesség harmadik trimesztere alatt az összes darunavir C_{max}, AUC_{24h} és C_{min} értékek sorrendben 37%-kal, 50%-kal és 89%-kal voltak alacsonyabbak, mint a szülést követően. A nem kötött frakció szintén jelentősen csökkent, beleértve a C_{min}-szintek megközelítőleg 90%-os csökkenését is. Ezeknek az alacsony expozícióknak a fő oka a kobicisztát-expozíció jelentős csökkenése, ami a terhességgel járó enzimindukció következménye (lásd alább).

Az össz-darunavir farmakokinetikai eredményei a retrovírus ellenes kezelési rend részeként, naponta egyszer 800/150 mg darunavir/kobicisztát alkalmazása után, a terhesség második trimesztere, a terhesség harmadik trimesztere, valamint a szülést követő időszak alatt			
Az össz-darunavir farmakokinetikai tulajdonságai (átlag ± SD)	**A terhesség második trimesztere (n = 7)**	**A terhesség harmadik trimesztere (n = 6)**	**Postpartum (6-12. hét) (n = 6)**
C_{max}, ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9879	99 613 ± 34 862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

A terhesség alatt a kobicisztát-expozíció alacsonyabb volt, ami potenciálisan a darunavir szuboptimális hatásfokozódásához vezet. A terhesség második trimesztere alatt a kobicisztát C_{max}, AUC_{24h} és C_{min}-értékek sorrendben 50%-kal, 63%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban. A terhesség harmadik trimesztere alatt a kobicisztát C_{max}, AUC_{24h} és C_{min}-értékek sorrendben 27%-kal, 49%-kal és 83%-kal alacsonyabbak voltak, mint a szülést követő időszakban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Darunavir

Állatokon toxikológiai vizsgálatokat legfeljebb a klinikai expozíciós szintet elérő, önmagában adott darunavirral egereken, patkányokon és kutyákon, valamint ritonavirral kombinálva patkányokon és kutyákon végeztek.

Az egereken, patkányokon és kutyákon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a darunavir-kezelésnek csak korlátozott hatása volt. Rágcsálókon a toxicitás azonosított célszerve a vérképzőrendszer, a véralvadási rendszer, valamint a máj és a pajzsmirigy volt. Változó, de korlátozott mértékű csökkenést észleltek a vörösvértestszámmal összefüggő paraméterekben, az aktivált parciális thromboplastin idő egyidejű emelkedése mellett.

A májban (hepatocyta hypertrophia, vacuolisatio, emelkedett májenzim aktivitás) és a pajzsmirigyben (follicularis hypertrophia) észleltek elváltozásokat. Patkányoknál a darunavir ritonavirral való együttadása az önmagában adott darunavirhoz képest kismértékben fokozta a vörösvértest paraméterekre, a májra és a pajzsmirigyre kifejtett hatást, a hasnyálmirigy-szigetek fibrosisának előfordulási gyakoriságát (csak hím patkányoknál). Kutyán sem jelentős toxicitás, sem toxicitási célszerv nem volt azonosítható az ajánlott terápiás dózis melletti klinikai expozícióval egyenértékű expozíció esetén.

Patkányokon végzett vizsgálatban maternális toxicitás jelenléte esetén a sárgatestek és az implantációk száma csökkent. Egyéb vonatkozásban a legfeljebb napi 1000 mg/kg-os darunavir-kezelés és a klinikailag ajánlott dózis alatti (0,5-szeres AUC) humán expozíciós szint nem befolyásolta sem a

párzást, sem a fertilitást. Azonos dózisszintig nem mutatott teratogenitást patkányokon és nyulakon az önmagában adott darunavir, illetve egereken, ritonavirral kombinálva. Az expozíciós szintek alacsonyabbak voltak, mint az, ami az ajánlott klinikai dózissal embernél elérhető. Patkányokon végzett pre- és posztnatális fejlődési vizsgálatban a darunavir önmagában, illetve ritonavirral együtt adva az utódok testtömeg-növekedésének elválasztás előtti átmeneti csökkenését okozta, és némileg késleltette a szem és fül kinyílását. A darunavir-ritonavir kombináció hatására csökkent a megriadási választ tanúsító kölykök száma a laktáció 15. napján, és csökkent a kölykök túlélése a szoptatási periódus alatt. Ezek a hatások feltehetőleg másodlagosak, amelyek az utódokon a tejjel kiválasztott hatóanyag expozíciójának és/vagy a maternális toxicitásnak tulajdoníthatók. Az elválasztást követő funkciókat nem befolyásolta sem az önmagában, sem a ritonavirrel kombinációban adott darunavir. A darunavirt legfeljebb 23-26 napig kapó fiatal patkányoknál emelkedett mortalitást és néhány állatnál convulsiókat figyeltek meg. Öt és 11 napos kor között a mg/kg-ban kifejezett, hasonló dózisok adása után az expozíció a plazmában, májban és agyban lényegesen magasabb volt, mint a felnőtt patkányoknál. Életük 23. napját követően az expozíció a felnőtt patkányokéhoz hasonló volt. Az emelkedett expozíciót, valószínűleg legalább részben, a fiatal állatoknál a gyógyszert metabolizáló enzimek éretlensége okozta. Kezeléssel összefüggő mortalitást fiatal patkányoknál nem figyeltek meg 26 napos korban (egyszeri dózisban) adott 1000 mg/kg vagy 23 és 50 napos kor között (ismételten adott) 500 mg/kg darunavir esetén, és az expozíció és a toxicitási profil hasonló volt ahhoz, mint amit a felnőtt patkányoknál megfigyeltek.

Az emberi vér-agy gát és a májenzimek kialakulási sebességének bizonytalansága miatt a REZOLSTA-t 3 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegeknél nem szabad alkalmazni.

A darunavir karcinogén potenciálját orális tápszondán keresztül egereknek és patkányoknak történő, legfeljebb 104 hetes adagolást követően értékelték. A vizsgálat során 150, 450 és 1000 mg/kg-os napi dózisokat adtak egereknek és 50, 150 és 500 mg/kg-os dózisokat patkányoknak. Hepatocellularis adenomák és carcinomák gyakoriságának dózisfüggő emelkedését figyelték meg mindkét faj hím és nőstény egyedeinél. Hím patkányoknál pajzsmirigy follicularis sejt adenomákat észleltek. A darunavir adása egereknél vagy patkányoknál nem okozta semmilyen más, jó- vagy rosszindulatú neoplazma előfordulási gyakoriságának statisztikailag szignifikáns emelkedését. A rágcsálóknál megfigyelt hepatocellularis és pajzsmirigy tumorokat embereknél korlátozott jelentőségűnek tekintik. Darunavir ismételt adagolása patkánynál a hepaticus mikroszómális enzimek indukcióját és a pajzsmirigyhormon csökkent eliminációját okozta, ami a patkányokat predisponálja a pajzsmirigy daganatokra, de az embereket nem. A legnagyobb vizsgált dózisokban a darunavir szisztémás expozíciója (az AUC alapján), amikor ritonavirral együtt adták, az embereknél az ajánlott terápiás dózisoknál megfigyelthez képest 0,4-0,7-szeres (egérnél), illetve 0,7-1-szeres (patkánynál) volt.

Veseelváltozásokat figyeltek meg egereknél (nephrosis) és patkányoknál (krónikus progresszív nephropathia) a humán expozíciónak megfelelő vagy az alatti, 2 éves darunavir alkalmazást követően.

A darunavir nem volt mutagén vagy genotoxikus egy *in vitro* és *in vivo* vizsgálatsorozatban, beleértve a bakteriális reverz mutációs (Ames), a humán lymphocytákon végzett kromoszóma aberrációs és az egereknél végzett *in vivo* mikronukleusz tesztet is.

<u>Kobicisztát</u>

A hagyományos – ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, reprodukcióra-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Az egerekkel és patkányokkal végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban teratogén hatásokat nem észleltek. Patkányoknál a foetus gerincoszlopának és sternum szegmentumainak ossificatiós eltérései fordultak elő olyan dózisok mellett, amelyek jelentős anyai toxicitást idéztek elő.

Ex vivo nyulakon végzett vizsgálatok és *in vivo* kutyákon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a kobicisztát a QT-megnyúlását okozó, alacsony potenciállal rendelkezik, és a javasolt, 150 mg-os napi dózis melletti humán expozíciónál legalább 10-szer magasabb átlagos koncentrációban kissé megnyújthatja a PR intervallumot, és csökkentheti a balkamra funkciót.

A kobicisztát patkányokkal végzett, hosszan tartó karcinogenitási vizsgálata az erre a fajra specifikus daganatképző potenciált mutatott, amit embernél nem tekintenek relevánsnak. Az egerekkel végzett hosszan tartó karcinogenitási vizsgálatok semmilyen karcinogén potenciált nem mutattak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

hipromellóz
kolloid, szilicium-dioxid
szilkátos mikrokristályos cellulóz
kroszpovidon
magnézium-sztearát

Tabletta filmbevonat

polivinil-alkohol — részben hidrolizált
makrogol 3350
titán-dioxid
talkum
vörös vas-oxid
fekete vas-oxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év
A tartály felnyitása után 6 hét.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 tablettát tartalmazó, polipropilén gyermekbiztonsági-zárral és indukciós forrasztással lezárt nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály.
Dobozonként egy tartályt tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgium

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/967/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. november 19.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. július 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmtabletta
darunavir/kobicisztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir (etanolát formájában) és 150 mg kobicisztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
A tartály első felbontását követően 6 hétig használható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/967/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rezolsta

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmtabletta
darunavir/kobicisztát

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

800 mg darunavir (etanolát formájában) és 150 mg kobicisztát filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/967/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

REZOLSTA 800 mg/150 mg - filmtabletta
darunavir/kobicisztát

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a REZOLSTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a REZOLSTA szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a REZOLSTA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a REZOLSTA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a REZOLSTA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a REZOLSTA?
A REZOLSTA darunavir és kobicisztát nevű hatóanyagokat tartalmaz.
A darunavir a HIV-ellenes gyógyszerek csoportjába tartozó úgy nevezett „proteázgátló”. Úgy hat, hogy nagyon alacsony szintre csökkenti az Ön szervezetében lévő HIV mennyiségét. Kobicisztáttal együtt adják, ami növeli a darunavir mennyiségét az Ön vérében.
A REZOLSTA javítani fogja az Ön immunrendszerének (ez a szervezet természetes védekező rendszere) működését, és csökkenti a HIV-fertőzéssel összefüggő betegségek kialakulásának a kockázatát, azonban a REZOLSTA nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést.

Milyen betegségek esetén alkalmazható?
A REZOLSTA-t HIV-vel fertőzött felnőttek és 12 éves és idősebb, legalább 40 kilogramm testtömegű serdülők kezelésére alkalmazzák (Hogyan kell szedni a REZOLSTA-t?).

A REZOLSTA-t más, HIV-ellenes gyógyszerekkel kombinálva kell szedni. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, melyik gyógyszerkombináció a legjobb az Ön számára.

2. Tudnivalók a REZOLSTA szedése előtt

Ne szedje a REZOLSTA-t
- ha **allergiás** a darunavirra, a kobicisztátra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha **súlyos májbetegsége van**. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos a májbetegsége súlyosságában. Néhány kiegészítő vizsgálat elvégzésére lehet szükség.

Tájékoztassa kezelőorvosát **minden** gyógyszerkészítményről, amit használ, beleértve a szájon át, belélegezve, injekcióként vagy a bőrön alkalmazott gyógyszereket is.

Ne kombinálja a REZOLSTA-t az alábbi gyógyszerek egyikével se
Ha ezek bármelyikét szedi, kérdezze meg kezelőorvosát egy másik gyógyszerre történő átállításról.

Gyógyszer	Mire való a gyógyszer
Alfuzoszin	prosztatamegnagyobbodás kezelésére
Amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, kinidin, ranolazin	bizonyos szívbetegségek, például szívritmuszavar kezelésére
Karbamazepin, fenobarbitál és *fenitoin*	görcsrohamok megelőzésére
Asztemizol vagy *terfenadin*	allergiás tünetek kezelésére
Kolhicin (ha vese-/májbetegsége van)	köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére
Lopinavir/ritonavir kombinációs készítmény	HIV-ellenes gyógyszer
Rifampicin	bizonyos fertőzések, mint például a tuberkulózis kezelésére
Lurazidon, pimozid, *kvetiapin* vagy *szertindol*	pszichiátriai betegségek kezelésére
Ergot-alkaloidok, például *ergotamin, dihidroergotamin, ergometrin* és *metilergonovin*	migrén fejfájás kezelésére
Ciszaprid	bizonyos gyomorbetegségek kezelésére
Közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum)	depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény
Elbasvir/grazoprevir	hepatitisz C fertőzés kezelésére
Lovasztatin, szimvasztatin és *lomitapid*	a koleszterinszint csökkentésére
Triazolám vagy *orális* (szájon át szedett) *midazolám*	segít az alvásban és/vagy enyhíti a szorongást
Szildenafil	pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére. A szildenafilt másra is lehet alkalmazni. Kérjük, olvassa el az "Egyéb gyógyszerek és a REZOLSTA" pontot.
Avanafil	merevedési zavar kezelésére
Ticagrelor	segít megakadályozni a vérlemezkék összetapadását az olyan betegek kezelése során, akiknek a kórelőzményében szívroham szerepel.
Naloxegol	opiát okozta székrekedés kezelésére
Dapoxetin	korai magömlés kezelésére
Domperidon	hányinger és hányás kezelésére

Figyelmeztetések és óvintézkedések
A REZOLSTA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A REZOLSTA-t szedő embereknél még kilakulhatnak a HIV-fertőzéssel összefüggő fertőzések és egyéb betegségek. Rendszeresen járnia kell kezelőorvosához.

REZOLSTA-t szedő betegeknél kialakulhat bőrkiütés. Ritkán a kiütés súlyossá vagy esetleg életveszélyessé válhat. Keresse fel kezelőorvosát, ha Önnél kiütés jelentkezik.

A REZOLSTA-t és raltegravirt szedő (a HIV-fertőzésre való) betegeknél gyakrabban jelentkezhetnek bőrkiütések (rendszerint enyhe vagy közepesen súlyos), mint a más gyógyszereket külön-külön szedő betegeknél.

A REZOLSTA-t csak korlátozott számú 65 éves vagy idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, kérjük, beszélje meg kezelőorvosával, hogy alkalmazhatja-e a REZOLSTA-t.

Mindenképpen nézze át az alábbi pontokat, és mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike igaz Önre.

- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban **májbetegsége** volt, beleértve a hepatitisz B-t vagy C fertőzést is. Kezelőorvosa vizsgálhatja, milyen súlyos a májbetegsége, mielőtt arról dönt, hogy szedheti-e a REZOLSTA-t.
- Mondja el kezelőorvosának, ha korábban **vesebetegsége** volt. Kezelőorvosa gondosan mérlegeli majd, hogy kezelhető-e Ön REZOLSTA-val.
- Mondja el kezelőorvosának, ha **cukorbeteg**. A REZOLSTA emelheti a vércukorszintjét.
- Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha **fertőzés bármilyen tünetét** észleli (például megnagyobbodott nyirokcsomók és láz). Az előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő, és olyan betegek egy részénél, akiknek a kórelőzményében a legyengült immunrendszer következtében kialakuló nem szokványos fertőzés (opportunista fertőzés) szerepel, a HIV-kezelés elkezdése után nem sokkal a korábbi fertőzésekből származó gyulladás okozta panaszok és tünetek jelentkezhetnek. Úgy gondolják, hogy ezeknek a tüneteknek az az oka, hogy javul a szervezete immunválasza, ami képessé teszi a szervezetét arra, hogy harcoljon az olyan, már esetleg jelenlévő fertőzésekkel szemben, amelyeknek nincs nyilvánvaló tünete.
- Az opportunista fertőzések mellett **autoimmun betegségek** (olyan betegség, ami akkor jelentkezik, amikor az immunrendszer a szervezet egészséges szöveteit támadja meg) szintén előfordulhatnak a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerek szedésének elkezdését követően. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha fertőzésre utaló bármilyen tünetet vagy egyéb tünetet, például izomgyengeséget, a kezekben és a lábakban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, kérjük, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést megkapja.
- Mondja el kezelőorvosának, ha **hemofíliás** (vérzékenységben szenved). A REZOLSTA növelheti a vérzés kockázatát.
- Mondja el kezelőorvosának, ha **allergiás a szulfonamidokra** (például bizonyos fertőzések kezelésére alkalmazzák).
- Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen **váz- és izomrendszeri betegséget** észlel. Néhány, retrovírus-ellenes kombinált kezelést szedő betegnél oszteonekrózisnak nevezett csontbetegség fejlődhet ki (a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okozza). Ennek a betegségnek a kifejlődése valószínűbb hosszantartó kombinált retrovírus-elleni terápia, az immunrendszer válaszkészségének súlyos csökkenése, túlsúly vagy túlzott alkoholfogyasztás vagy egyéb gyógyszerek, az úgy nevezett kortikoszteroidok alkalmazása esetén. A csontelhalás tünetei az ízületi merevség, fájdalom (különösen csípő, térd és váll) és mozgási nehézség. Ha ezeknek a tüneteknek bármelyikét észleli, kérjük, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Gyermekek és serdülők
A REZOLSTA nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél.

Egyéb gyógyszerek és a REZOLSTA
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Egyes gyógyszereket **tilos együtt szedni** a REZOLSTA-val. Ezek listáját feljebb, **„A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a REZOLSTA-t”** címszó alatt találja.

A REZOLSTA-t tilos olyan egyéb vírusellenes gyógyszerrel együtt alkalmazni, ami egy hatásfokozót vagy egy másik olyan vírusellenes hatóanyagot tartalmaz, amelyhez hatásfokozó szükséges. Egyes esetekben szükség lehet az egyéb gyógyszerek adagjainak módosítására. Ezért mindig tájékoztassa kezelőorvosát, ha más HIV-ellenes gyógyszert is szed, és gondosan tartsa be kezelőorvosa utasításait arra vonatkozóan, hogy mely gyógyszereket lehet együtt szedni.

A REZOLSTA hatásai csökkenhetnek, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:

- *Boszentán* (szívbetegség kezelésére),

- *Dexametazon* (injekcióként alkalmazott) (kortikoszteroid),
- *Efavirenz, etravirin, nevirapin* (HIV-fertőzés kezelésére),
- *Rifapentin, rifabutin* (baktériumok okozta fertőzések kezelésére).

Más gyógyszerek hatásait befolyásolhatja, ha REZOLSTA-t szed, ezért kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat végezhet. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:
- *Amlodipin, karvedilol, diltiazem, dizopiramid, felodipin, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletin, nikardipin*, *nifedipin, propafenon*, *timolol, verapamil* (szívbetegségre), mivel ezeknek a gyógyszereknek a terápiás hatása vagy mellékhatásai fokozódhatnak.
- *Apixabán, dabigatrán-etexilát, edoxabán, rivaroxabán, warfarin, klopidogrél* (véralvadás-csökkentők), mivel ezek terápiás hatása vagy mellékhatásai megváltozhatnak.
- *Klonazepám* (görcsrohamok megelőzésére).
- Ösztrogén alapú hormonális fogamzásgátlók és hormonpótló terápia. A REZOLSTA csökkentheti ezek hatásosságát. Amennyiben fogamzásgátlás céljából alkalmazza, más, nem hormonális fogamzásgátló módszer ajánlott.
- *Etinilösztradiol/droszpirenon*: A REZOLSTA növelheti a droszpirenon miatt emelkedett káliumszint kockázatát.
- *Atorvasztatin, fluvasztatin, pitavasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin* (a koleszterinszint csökkentésére). Az izomkárosodás kockázata növekedhet. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy melyik koleszterinszint-csökkentő kezelés a legalkalmasabb az Ön speciális helyzetében.
- *Ciklosporin, everolimusz, takrolimusz, szirolimusz* (az immunrendszert gátló gyógyszerek) mivel ezeknek a gyógyszereknek a terápiás hatása vagy mellékhatásai fokozódhatnak.
- *Kortikoszteroidok, ideértve a betametazont, a budezonidot, a flutikazont, a mometazont, a prednizont és a triamcinolont.* Ezeket a gyógyszereket allergia, asztma, gyulladásos bélbetegségek, gyulladásos bőrbetegségek, a szemek, ízületek és izmok gyulladásos állapotai, valamint egyéb gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák. Ezeket a gyógyszereket általában szájon át, belélegezve, injekcióban vagy a bőrön alkalmazzák. Ha nincs más választás, ezeket a gyógyszereket csak orvosi vizsgálatot követően lehet alkalmazni, az alkalmazás során a kortikoszteroid mellékhatásait kezelőorvosának gondosan ellenőriznie kell.
- *Buprenorfin/naloxon*, *metadon* (az ópiátfüggőség kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Szalmeterol* (az asztma kezelésére szolgáló gyógyszer).
- *Artemeter/lumefantrin* (a malária kezelésére szolgáló gyógyszerkombináció).
- *Dazatinib, irinotekán, nilotinib, vinblasztin, vinkrisztin* (rákos daganatok kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Perfenazin, riszperidon, tioridazin* (pszichiátriai betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek).
- *Klorazepát, diazepám, esztazolám, flurazepám* (alvászavarok vagy szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- *Szildenafil, tadalafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a pulmonális artériás hipertóniának nevezett szív- és tüdőbetegség kezelésére).
- *Glekaprevir/pibrentasvir* (hepatitisz C fertőzés kezelésére).
- *Fezoterodin*, *szolifenacin* (urológiai betegségek kezelésére).

Kezelőorvosa esetleg további vérvizsgálatokat fog végezni és más gyógyszerek adagolását esetleg meg kell változtatni, mivel kombinációban való alkalmazásuk befolyásolhatja ezen készítmények vagy a REZOLSTA terápiás hatását vagy a mellékhatásokat. Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiakat szedi:
- *Dabigatrán-etexilát, edoxabán, warfarin* (a véralvadás gátlására)
- *Alfentanil* (injekcióban adható erős és rövid hatású fájdalomcsillapító, amit sebészeti beavatkozásoknál alkalmaznak).
- *Digoxin* (bizonyos szívbetegségek kezelésére).
- *Klaritromicin* (antibiotikum).
- *Klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, izavukonazol, pozakonazol* (gombás fertőzések ellen). *Vorikonazolt* csak orvosi vizsgálat után szabad szedni.
- *Rifabutin* (baktériumok okozta fertőzések ellen).
- *Tadalafil, szildenafil, vardenafil* (a merevedési zavar vagy a tüdő ereiben lévő magas vérnyomás kezelésére).

- *Amitriptilin, dezipramin, imipramin, nortriptilin, paroxetin, szertralin, trazodon* (a depresszió és a szorongás kezelésére).
- *Maravirok* (a HIV-fertőzés kezelésére).
- *Kolhicin* (köszvény vagy familiáris mediterrán láz kezelésére). Amennyiben Ön vese- és/vagy májkárosodásban szenved, olvassa el a **„A következő gyógyszerekkel nem szabad együtt szedni a REZOLSTA-t”** részt.
- *Boszentán* (a tüdő ereiben lévő magas vérnyomás kezelésére).
- *Buszpiron, klorazepát, diazepám, esztazolám, flurazepám, zolpidem, injekcióként adott midazolám* (az alvászavar és/vagy a szorongás kezelésére alkalmazott gyógyszerek).
- *Metformin* (2-es típusú cukorbetegség kezelésére).
- *Fentanil, oxikodon, tramadol* (fájdalomcsillapítók).

Ez **nem** a teljes gyógyszerlista. Sorolja fel az egészségügyi szakembernek az ***összes*** gyógyszert, amit szed!

Terhesség és szoptatás
Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Ön terhes vagy terhességet tervez. A terhes nőknek nem szabad REZOLSTA-t szedniük.

REZOLSTA-kezelésben részesülő nőket fel kell világosítani arról, hogy a szoptatott csecsemőben jelentkező mellékhatások lehetősége miatt nem szabad szoptatniuk.

A szoptatás nem javasolt HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre. Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, a lehető leghamarabb beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Ne kezeljen gépeket és ne vezessen gépjárművet, ha a REZOLSTA szedése után szédülést érez.

A REZOLSTA nátriumot tartalmaz
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a REZOLSTA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, a gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A REZOLSTA-t minden nap kell szednie, és mindig étellel együtt. A REZOLSTA étel nélkül nem hat megfelelően. A REZOLSTA bevétele előtti 30 percben ennie kell, legalább egy pár falatot. Az étel fajtája nem fontos.

- A tablettát egészben, például vízzel vagy tejjel kell lenyelni. Ha nehézséget okoz Önnek a REZOLSTA lenyelése, mondja el kezelőorvosának. A tabletta egy tablettavágóval kettévágható. A tabletta kettévágása után a teljes adagot (mindkét fél tablettát) azonnal be kell venni valamilyen itallal, például vízzel vagy tejjel.

- A REZOLSTA-val kombinációban alkalmazott egyéb, HIV-ellenes gyógyszereit úgy szedje, ahogy azt kezelőorvosa javasolta.

A gyermekbiztonsági-záras kupak levétele

A műanyag tartályon gyermekbiztonsági-záras kupak van, amit az alábbiak szerint kell kinyitni:
- Nyomja le a műanyag csavaros kupakot, miközben az óramutató járásával ellentétes irányba csavarja.
- Vegye le a kicsavart kupakot.

Ha az előírtnál több REZOLSTA-t vett be
Azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtette bevenni a REZOLSTA-t
Ha **12 órán belül** eszébe jut, azonnal vegye be a tablettát. Mindig étellel együtt vegye be. Ha **több mint 12 óra múlva** veszi észre, hagyja ki az elfelejtett tabletta bevételét, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha a REZOLSTA bevétele után hányna
Ha Ön a gyógyszer bevételét követő **4 órán belül** hányna, akkor amilyen hamar csak lehet, étellel együtt egy másik adag REZOLSTA-t kell bevennie. Ha Ön a gyógyszer bevételét követően **több mint 4 órával** hányna, akkor Önnek a következő, szokásos, tervezett időpontig nem kell bevennie egy másik adag REZOLSTA-t.

Forduljon kezelőorvosához, **ha Ön bizonytalan** abban, mit kell tennie, ha kihagy egy adagot, vagy ha hány.

Ne hagyja abba úgy a REZOLSTA szedését, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával
A megkezdett kezelést követően azt tilos abbahagyni a kezelőorvos utasítása nélkül.

A HIV-ellenes gyógyszerektől jobban érezheti magát. Akkor se hagyja abba a REZOLSTA szedését, ha jobban érzi magát. Előbb beszéljen kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve a vérzsírok esetében olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának, ha az alábbi mellékhatások bármelyike kialakul Önnél:
Májbetegségeket jelentettek, amelyek esetenként súlyosak lehetnek. Kezelőorvosának vérvizsgálatot kell végeznie, mielőtt Ön elkezdi a REZOLSTA-kezelést. Ha Önnek B vagy C típusú fertőzés okozta krónikus májgyulladása van, kezelőorvosának gyakrabban kell vérvizsgálatokat végeznie, mert ebben az esetben Önnél nagyobb a májbetegségek kialakulásának a kockázata. Beszéljen kezelőorvosával a májbetegségek okozta panaszokról és tünetekről. Ezek közé tartozhat a bőr, a szem fehér részének sárgás elszíneződése, sötét (teához hasonló színű) vizelet, halvány színű széklet (bélmozgások), hányinger, hányás, étvágytalanság vagy fájdalom, sajgó fájdalom vagy fájdalom és diszkomfortérzés a jobb oldalon, a bordák alatt.

A REZOLSTA gyakori mellékhatása a bőrkiütés (gyakoribb, ha a raltegravirral együtt alkalmazzák), viszketés. A bőrkiütés általában enyhe vagy közepesen súlyos. A bőrkiütés egy ritka, súlyos állapot tünete is lehet. Ezért fontos, hogy beszéljen kezelőorvosával, ha bőrkiütése jelentkezik. Kezelőorvosa tanácsot fog adni arra vonatkozóan, hogyan kezelje tüneteit, vagy abba kell-e hagynia a REZOLSTA szedését.

További, súlyos, 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érintő mellékhatásokat figyeltek meg: cukorbetegség. Hasnyálmirigy gyulladását (pankreátistisz) jelentették 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érintő gyakorisággal

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)
- fejfájás,
- hasmenés, hányinger.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- allergiás reakciók, mint például a viszketés,
- csökkent étvágy,
- szokatlan álmok,
- hányás, belek fájdalma és puffadása, emésztési zavar, szélgörcs,
- izomfájdalom,
- fáradtság,
- kóros vérvizsgálati eredmények, például a máj vagy vese vizsgálatára vonatkozólag. Kezelőorvosa elmagyarázza ezeket Önnek.
- gyengeség.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- fertőzés vagy autoimmun betegségek tünetei (immun-rekonstitúciós gyulladásos szindróma),
- a csontszövet elhalása, amit a csont vérellátásának megszűnése okozza (oszteonekrózis),
- az emlők megnagyobbodása,
- kóros vérvizsgálati eredmények, például a hasnyálmirigy működését értékelő bizonyos vizsgálatok eredményei, magas vércukorszint, kóros „lipidszint" (zsír). Kezelőorvosa elmagyarázza ezeket Önnek.
- allergiás reakciók, mint például a csalánkiütés (urtikária), a bőr és egyéb szövetek súlyos feldagadása (legtöbbször az ajkakon vagy a szemen),
- hólyagokkal és bőrhámlással járó súlyos bőrkiütés, különösen a száj, az orr, a szem és a nemiszervek körül.

Ritka mellékhatások (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)
- úgynevezett DRESS-reakció [súlyos bőrkiütés, amely lázzal, fáradtsággal, az arc vagy a nyirokcsomók duzzanatával, az eozinofilek (ez egy fehérvérsejttípus) számának emelkedésével jár, a májra, vesékre és tüdőkre gyakorolt hatások],
- vesebetegséget okozó darunavir kristályok a vesékben.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások: a bőrkiütés súlyos vagy potenciálisan életveszélyes lehet:
- hólyagos bőrkiütés és hámló bőr a test nagy részén,
- piros bőrkiütés, melyet kis, gennyel telt dudorok borítanak, melyek az egész testre kiterjedhetnek, néha lázzal kísérve.

Bizonyos mellékhatások jellegzetesek a REZOLSTA-val azonos családba tartozó HIV-gyógyszerekre. Ezek a következők:
- izomfájdalom, nyomásérzékenység vagy izomgyengeség. Ritkán ezek az izombetegségek súlyosak voltak.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is

bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a REZOLSTA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A tartály első felbontását követően 6 hétig használható fel a gyógyszer.

A REZOLSTA nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a REZOLSTA?
- A hatóanyagok a darunavir és a kobicisztát. 800 mg darunavir (etanolát formájában) és 150 mg kobicisztát tablettánként.
- Egyéb összetevők: a hipromellóz, szilikátos mikrokristályos cellulóz, kolloid, szilicium-dioxid, kroszpovidon és magnézium-sztearát. A filmbevonat tartalma polivinil-alkohol - részben hidrolizált, titán-dioxid, polietilén-glikol (makrogol), talkum, vörös vas-oxid és fekete vas-oxid.

Milyen a REZOLSTA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Rózsaszín, ovális alakú filmtabletta, egyik oldalán „TG”, a másik oldalán „800” jelzéssel.
30 tabletta egy műanyag tartályban.

A forgalombahozatali engedély jogosultja
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

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

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

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

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

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

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

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

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

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

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

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

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/hónap}.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.