

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato (*cobicistatum*).

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje tabletėje yra 675 mg darunaviro (*darunavirum*) (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato (*cobicistatum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva ovali 23 mm x 11,5 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „800“, o kitoje – „TG“.

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Žalia arba tamsiai žalia ovali 21 mm x 10 mm tabletė su vagele, kurios vienoje pusėje įspausta „675“, o kitoje pusėje – „TG“.

Vagelė skirta tik tabletei perlaužti, kad būtų lengviau nuryti, bet ne jai padalyti į lygias dozes.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

REZOLSTA yra skirtas žmogaus imunodeficito viruso-1 (ŽIV-1) infekcijos gydymui suaugusiems ir vaikams (6 metų ir vyresniems, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg) derinyje su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Kaip vartoti REZOLSTA, sprendžiama pagal genotipo tyrimų rezultatus (žr. 4.2, 4.4 ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ŽIV infekcijos gydymo patirties turintis sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Suaugusiems ir vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg

Pacientai, kuriems nebuvo taikytas ARG

Rekomenduojamas dozavimo planas yra viena 800 mg darunaviro / 150 mg kobicistato tabletė vieną kartą per parą valgant.

Pacientai, kuriems buvo taikytas ARG

Viena 800 mg darunaviro / 150 mg kobicistato tabletė vieną kartą per parą valgant gali būti skiriama pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM*) ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje yra $< 100\,000$ kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.1 skyrių).

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

6 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg ir mažiau kaip 40 kg

Vaikai, kuriems nebuvo taikytas ARG

Rekomenduojamas dozavimo planas yra viena 675 mg darunaviro / 150 mg kobicistato tabletė vieną kartą per parą valgant.

Vaikai, kuriems buvo taikytas ARG

Viena 675 mg darunaviro / 150 mg kobicistato tabletė vieną kartą per parą valgant gali būti skiriama pacientams, kurie pirmiau buvo gydyti antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, bet neturi DRV-ASM* ir kurių ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje yra $< 100\,000$ kopijų/ml, o CD4+ ląstelių kiekis yra ≥ 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.1 skyrių).

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

Visiems kitiems pacientams, kuriems taikytas ARG, arba kuriems neįmanoma atlikti ŽIV-1 genotipo tyrimų, REZOLSTA netinka ir reikia pasirinkti gydymą kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Informaciją apie dozavimą žr. kitų antiretrovirusinių vaistinių preparatų preparato charakteristikų santraukose.

Patarimas praleidus dozę

Jei REZOLSTA dozė buvo praleista dar nepraėjus 12 valandų nuo įprastinio dozės vartojimo laiko, pacientams reikia patarti paskirtą dozę suvartoti kartu su maistu kaip įmanoma greičiau. Jei nuo įprastinio dozės vartojimo praėjo daugiau nei 12 valandų, pacientas šią dozę turi praleisti ir toliau vaistą gerti įprastiniu laiku.

Jei po vaistinio preparato pavartojimo pacientas per 4 valandas vemia, reikia kuo greičiau su maistu suvartoti kitą REZOLSTA dozę. Jei pacientas pradeda vėmti praėjus daugiau kaip 4 valandoms po vaistinio preparato pavartojimo, kitos dozės vartoti nereikia kol ateis laikas vartoti kitą dozę pagal įprastą dozavimo režimą.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Duomenys apie šios grupės pacientus yra riboti, todėl vyresniems nei 65 metų pacientams REZOLSTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Farmakokinetinių duomenų apie REZOLSTA vartojimą pacientams su kepenų funkcijos sutrikimu nėra.

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami kepenų sistemoje. Atskiri darunaviro/ritonaviro ir kobicistato tyrimai parodė, kad pacientams, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ar vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, vaistinio preparato dozės keisti nereikia, tačiau šiems pacientams REZOLSTA vartoti reikia atsargiai.

Duomenų apie darunaviro arba kobicistato vartojimą pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, nėra. Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, darunaviro ir (arba) kobicistato ekspozicija organizme galėtų didėti, o vaistinio preparato saugumo savybės pablogėti. Dėl šių ypatumų REZOLSTA draudžiama skirti pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Gydomo REZOLSTA negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojamas vaistinis preparatas (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviras dizoproksilis (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipivoksilis) reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Remiantis labai ribotu kobicistato ir darunaviro šalinimu per inkstus, nėra specialių atsargumo priemonių ir nereikia koreguoti REZOLSTA dozės pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu. Darunaviras, kobicistatas arba jų derinys netirtas pacientams, kuriems skiriama dializė ir todėl jokių rekomendacijų šiems pacientams pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Daugiau informacijos yra kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Darunaviro, vartojamo kartu su kobicistatu, saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 3 iki < 6 metų ar sveriantiems < 25 kg dar neištirti. Duomenų dar nėra. Darunaviro, vartojamo kartu su kobicistatu, negalima vartoti jaunesniems kaip 3 metų vaikų populiacijos pacientams, kadangi yra su toksiniu poveikiu ir mirštamumu, stebėtu 23–26 dienų amžiaus žiurkių jaunikliams, kuriems buvo duodama darunaviro, susijusių abejonių dėl saugumo (žr. 5.3 skyrių).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Gydymas darunaviru/kobicistatu 800/150 mg nėštumo metu lemia mažą darunaviro ekspoziciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius). Todėl gydymo šiuo deriniu negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios gydymo REZOLSTA metu pastojo, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti gydymą darunaviro/ritonaviro deriniu.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną

Siekiant užtikrinti, kad būtų suvartota visa darunaviro ir kobicistato dozė, tabletes reikia nuryti visą.

Pacientus reikia įspėti, kad REZOLSTA reikia vartoti per 30 min. po valgio (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Suaugusiesiems ir vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg

Pacientams, kurie negali praryti visos 800 mg/150 mg tabletės, tabletę galima padalyti į dvi dalis, naudojant tabletes pjaustyklę. Kiekvieną dalį reikia suvartoti iškart po padalijimo, siekiant, kad būtų suvartota visa dozė.

6 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg ir mažiau kaip 40 kg

Pacientams, kurie negali praryti visos 675 mg/150 mg tabletės, tabletę galima padalyti į dvi dalis perlaužiant rankomis. Kiekvieną dalį reikia suvartoti iškart po padalijimo, siekiant, kad būtų suvartota visa dozė.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Pacientams, kurie serga sunkiu (C klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tokiais kaip toliau išvardyti vaistiniai preparatai, dėl galimo gydomojo poveikio praradimo (žr. 4.5 skyrių):

- karbamazepinu, fenobarbitaliu, fenitoinu;
- rifampicinu;
- lopinaviru/ritonaviru;
- jonažolės preparatu (*Hypericum perforatum*).

Vartojimas kartu su toliau išvardytais vaistiniais preparatais dėl galimų sunkių ir (arba) gyvybei pavojingų nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.5 skyrių):

- alfuzozinu;
- amjodaronu, bepridiliu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu, ranolazinu;
- astemizolu, terfenadinu;
- kolchicinu, kai vartojama pacientams, sergantiems inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.5 skyrių);
- rifampicinu;
- skalsių alkaloidais (pvz., dihidroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu, metilergonovinu);
- cisapridu;
- dapoksetinu;
- domperidonu;
- nalokseglu;
- lurazidonu, pimoziidu, kvetiapiu, sertindolu (žr. 4.5 skyrių);
- elbasviru/grazopreviru;
- triazolamu, geriamuoju midazolamu (apie atsargumo priemonės vartojant midazolamą parenteriniu būdu žr. 4.5 skyrių);
- sildenafiliu (kai vartojamas plautinei arterinei hipertenzijai gydyti), avanafilium;
- simvastatinu, lovastatinu ir lomitapidu (žr. 4.5 skyrių);
- tikagreloru.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Patariama reguliariai įvertinti virusologinį atsaką. Jeigu virusologinis atsakas yra nepakankamas arba jo nėra, reikia atlikti atsparumo tyrimus.

Darunaviras daugiausia jungiasi su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu. Šis prisijungimas prie baltymo priklauso nuo koncentracijos ir nurodo jungimosi įsotinimą. Todėl negalima paneigti, kad vaistiniai preparatai, kurių didelė dalis susijungia su alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu, gali būti išstumti iš jungties su baltymu (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems buvo taikytas ARG

REZOLSTA nereiktų vartoti anksčiau gydytiems pacientams, kuriems yra atsiradusi viena ar daugiau DRV-ASM arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100\,000$ kopijų/ml, arba CD4⁺ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių $\times 10^6/l$ (žr. 4.2 skyrių).

Gydymas kartu su optimizuotu pagrindiniu planu (OPP), kitokiu nei gydymu ≥ 2 NATI, šioje grupėje netirtas. Duomenys apie pacientus, užsikrėtusius kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Nėštumas

Gydymas 800/150 mg darunaviru / kobicistato deriniu antrojo ir trečiojo trimestro metu parodė mažą darunaviru ekspoziciją, kai C_{min} sumažėjo maždaug 90 % (žr. 5.2 skyrių). Kobicistato koncentracijos sumažėjo ir jo sustiprinantis poveikis gali būti nepakankamas. Žymus darunaviru ekspozicijos sumažėjimas gali sukelti antivirusinio poveikio nepakankamumą ir padidinti ŽIV infekcijos perdavimo kūdikiui iš motinos riziką. Todėl gydymo šiuo deriniu negalima pradėti nėštumo metu, ir moterims, kurios pastojo gydymo REZOLSTA metu, gydymą reikia pakeisti alternatyviu (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Kaip alternatyvą galima apsvarstyti skirti darunavirą su mažą ritonaviro doze.

Senyviems žmonėms

Kadangi duomenys apie 65 metų ir vyresnių ligonių gydymą REZOLSTA yra riboti, todėl reikia skirti atsargiai, nes jų kepenų funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga kitomis ligomis ir dažniau gydomi kitais vaistiniais preparatais (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Sunkios odos reakcijos

Darunaviro/ritonaviro klinikinio vystymo programos metu ($n = 3\,063$) apie sunkias odos reakcijas, kurias gali lydėti karščiavimu ir (arba) transaminazių suaktyvėjimas, buvo pranešta 0,4 % pacientų. Retais atvejais ($< 0,1$ %) pasireiškė DRESS (vaistų sukeltas išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais, angl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) bei Stivenso ir Džonsono sindromas, o po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešimų apie toksinę epidermio nekrolizę ir ūminę išplitusią egzanteminę pustuliozę. Jeigu atsiranda sunkios odos reakcijos požymių ar simptomų, REZOLSTA vartojimas turi būti nedelsiant nutrauktas. Tokie požymiai ar simptomai gali būti (bet ne vien tik šie) sunkus išbėrimas arba išbėrimas, pasireiškiantis kartu su karščiavimu, bendru negalavimu, nuovargiu, raumenų ar sąnarių skausmais, pūslėmis, burnos pažaida, konjunktyvitu, hepatitu ir (arba) eozinofilija.

Išbėrimas dažniau pasireiškė anksčiau gydytiems pacientams, kuriems buvo taikyti gydymo režimai su darunaviru/ritonaviru ir raltegraviru, palyginti su pacientais, kurie vartojo darunavirą/ritonavirą be raltegraviro arba raltegravirą be darunaviro/ritonaviro (žr. 4.8 skyrių).

Alergija sulfonamidams

Darunaviro sudėtyje yra sulfonamido dalis. Pacientams, kuriems nustatyta alergija sulfonamidams, REZOLSTA vartoti reikia atsargiai.

Hepatotoksinis poveikis

Vartojant darunaviro ir ritonaviro derinį, buvo pranešimų apie vaistinių preparatų sukeltą hepatitą (t. y. ūminis hepatitas, citolizinis hepatitas). Klinikinio vystymo programos metu ($n = 3\,063$) hepatitas buvo diagnozuotas 0,5 % pacientų, kuriems buvo taikytas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas darunaviru/ritonaviru. Pacientams, kurių kepenų funkcija prieš pradedant gydymą yra sutrikusi, įskaitant sergančius lėtiniu aktyviu hepatitu B ar C, kepenų funkcijos sutrikimų rizika yra didesnė, įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas kepenims, kurie gali būti mirtini. Jeigu kartu yra taikomas antivirusinis gydymas nuo hepatito B ar C, žr. atitinkamų vaistinių preparatų charakteristikų santraukas.

Prieš pradedant gydymą REZOLSTA, turi būti atlikti atitinkami laboratoriniai tyrimai ir pacientai turi būti stebimi gydymo metu. Reikia apsvarstyti būtinybę įdėmiau stebėti pacientų, kurie kartu serga lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze arba kurių transaminazės prieš gydymą yra suaktyvėjusios, AST ir (arba) ALT, ypač pirmus keletą gydymo mėnesių.

Jeigu atsiranda arba pasunkėja buvęs kepenų funkcijos sutrikimas (įskaitant kliniškai reikšmingą kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą ir [arba] simptomus, tokius kaip nuovargis, anoreksija, pykinimas, gelta, šlapimo patamsėjimas, kepenų skausmingumas, hepatomegalija), reikia skubiai apsvarstyti būtinybę pertraukti arba nutraukti gydymą.

Gretutinės būklės

Sutrikusi kepenų funkcija

Darunaviro ir (arba) kobicistato veiksmingumas ir saugumas ligoniams, kurie serga sunkiais gretutiniais kepenų funkcijos sutrikimais, nebuvo nustatytas, todėl pacientams, kurie serga sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu, REZOLSTA vartoti negalima. Dėl nesusijungusio darunaviro koncentracijos plazmoje padidėjimo pacientams, kurie serga lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, REZOLSTA vartoti reikia atsargiai (žr. 4.2, 4.3 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi inkstų funkcija

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotą kreatinino klireną. Skiriant REZOLSTA pacientams, kuriems pagal apskaičiuotą kreatinino klireną koreguojamas gydymas ir kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės, reikia

atsižvelgti į šį poveikį kreatinino koncentracijai serume, dėl kurio sumažėja apskaičiuotas kreatinino klirensas. Daugiau informacijos yra kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Gydymo REZOLSTA negalima pradėti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis nei 70 ml/min., jei kartu vartojami vienas ar keli vaistiniai preparatai (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, tenofoviras dizoproksilis (fumarato, fosfato ar sukcinato pavidalu) ar adefoviro dipivoksilis) reikalauja koreguoti dozę pagal kreatinino klirensą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi, specialių atsargumo priemonių ar būtinybės keisti dozę nėra. Daug darunavirų ir kobicistato būna susijungusio su plazmos baltymais, todėl mažai tikėtina, kad daug jų pašalinant atliekant hemodializę ar peritoninę dializę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Šiuo metu nepakanka duomenų, kad būtų galima nustatyti, ar tenofovirų dizoproksilio ir kobicistato vartojimas kartu yra susijęs su didesne nepageidaujamų reakcijų inkstams rizika nei gydymo schemas, į kurias įeina tenofoviras dizoproksilis be kobicistato.

Hemofilija sergantys pacientai

Esama pranešimų apie sustiprėjusį kraujavimą, įskaitant savaimines odos hematomas ir hemartrozes, gydant proteazių inhibitoriais ŽIV (PI) asmenis, sergančius A ir B tipo hemofilija. Kai kuriems pacientams papildomai buvo skiriama VIII faktoriaus. Daugiau kaip 50 % atvejų gydymas ŽIV PI buvo tęsiamas arba atnaujinamas, jei buvo nutrauktas. Manoma, kad tarp kraujavimo ir gydymo ŽIV PI yra priežastinis ryšys, tačiau jo mechanizmas neišaiškintas. Hemofilija sergančius asmenis reikia įspėti apie sustiprėjusio kraujavimo galimybę.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Osteonekrozė

Nors yra manoma, kad osteonekrozės etiologijoje yra daug faktorių (įskaitant kortikosteroidų vartojimą, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą bei didesnį kūno masės indeksą), yra buvę pranešimų apie išsivysčiusius osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga ir (arba) ilgai gavusiems sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG). Ligoniams reikia patarti kreiptis į gydytoją atsiradus sąnarių skausmui, sustingimui ar pasunkėjus judesiams.

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

Pradėjus ŽIV infekuotų asmenų, kurių imunitetas labai nuslopintas, sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG), gali kilti uždegiminė reakcija į nesukeliančius simptomų ar išlikusius oportunistinius patogenus, pasireiškianti sunkiomis klinikinėmis būklėmis ar pasunkėjusiais simptomais. Paprastai tokia reakcija pastebima pirmosiomis SARG savaitėmis ar mėnesiais. Būdingi pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir (arba) židininė mikobakterinė infekcija ir *Pneumocystis jirovecii* (anksčiau žinomas kaip *Pneumocystis carinii*) sukelta pneumonija. Būtina įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, jei reikia, gydyti. Be to, klinikinių tyrimų metu vartojant darunavirą su maža ritonaviro doze, buvo stebimi paprastosios ir juostinės pūslelinės paaktyvėjimo atvejai.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Pacientams, gydytiems kolchicinu ir stipriais CYP3A bei P-glikoproteino inhibitoriais, pasireiškė gyvybei pavojinga ir mirtina vaistų sąveika (žr. 4.5 skyrių).

REZOLSTA negalima vartoti kartu su kitu antiretrovirusiniu vaistiniu preparatu, reikalaujančiu farmakokinetikos sustiprinimo, kadangi dozavimo rekomendacijos tokiame deriniu nenustatytos. REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su preparatais, kurių sudėtyje yra ritonaviro arba pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įeina ritonaviro arba kobicistato.

Skirtingai nuo ritonaviro, kobicistatas nėra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 arba UGT1A1 induktorius. Keičiant farmakokinetikos stipriklį iš ritonaviro kobicistatu, pirmąsias dvi gydymo REZOLSTA savaites reikia laikytis atsargumo priemonių, ypač jei vartojant ritonavirą kaip farmakokinetikos stipriklį kartu vartojamų vaistinių preparatų dozės buvo titruojamos arba koreguojamos.

Pagalbinės medžiagos

REZOLSTA tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kadangi REZOLSTA sudėtyje yra darunaviro ir kobicistato, todėl sąveikos, kurios buvo nustatytos atlikus tyrimus su darunaviru (vartojant kartu su kobicistatu ar su maža ritonaviro doze) ar kobicistatu, parodo sąveikas, kurios gali pasireikšti vartojant REZOLSTA. Sąveikos tyrimai su darunaviru/kobicistatu, darunaviru/ritonaviru ir kobicistatu atlikti tik suaugusiems.

Vaistiniai preparatai, kuriuos gali paveikti darunaviras/kobicistatas

Darunaviras yra CYP3A inhibitorius, silpnas CYP2D6 inhibitorius ir P-gp inhibitorius. Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paremtas CYP3A inhibitorius ir silpnas CYP2D6 inhibitorius. Kobicistatas slopina nešiklius P-glikoproteiną (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3. Nėra tikėtina, kad kobicistatas slopintų CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 arba CYP2C19. Nėra tikėtina, kad kobicistatas aktyvintų CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 arba P-gp (MDR1).

Kartu vartojant darunavirą/kobicistatą ir vaistinius preparatus, kuriuos pirmiausia metabolizuoja CYP3A arba perneša P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 ir OATP1B3, gali padidėti tokių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija, ir tai gali sustiprinti arba pailginti jų gydomąjį poveikį ir nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.3 skyrių ar lentelę toliau).

REZOLSTA negalima vartoti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie labai priklausomi nuo CYP3A klirenso ir kurių padidėjusi sisteminė ekspozicija yra susijusi su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais (siauras terapinis indeksas).

REZOLSTA vartojant kartu su vaistiniais preparatais, kurių aktyvieji metabolitai susidaro veikiant CYP3A, gali sumažėti šio (-ų) aktyviojo (-ųjų) metabolito (-ų) koncentracija (-os) kraujyje ir galimai sukelti jų terapinio poveikio praradimą. Šios sąveikos aprašytos toliau esančioje sąveikų lentelėje.

Vaistiniai preparatai, veikiantys darunaviro/kobicistato ekspoziciją

Darunaviras ir kobicistatas yra metabolizuojami CYP3A. Vartojant juos kartu su vaistiniais preparatais, kurie indukuoja CYP3A aktyvumą (pvz., efavirenzu, karbamazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, rifampicinu, rifapentinu, rifabutinu, jonažolės turinčiais preparatais), gali padidėti darunaviro ir kobicistato klirensas, dėl ko sumažės šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje (žr. 4.3 skyrių ir sąveikos lentelę žemiau).

Vartojant REZOLSTA su vaistiniais preparatais, kurie slopina CYP3A aktyvumą (pvz., azolo grupės priešgrybeliniais preparatais, tokiais kaip klotrimazolas), gali sumažėti darunaviro ir kobicistato klirensas, dėl ko gali padidėti darunaviro ir kobicistato koncentracijos plazmoje. Ši tarpusavio sąveika yra išvardyta toliau pateiktoje lentelėje.

REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su preparatais arba gydymo planais, kurių sudėtyje yra ritonaviro arba kobicistato. REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su atskiromis REZOLSTA sudėtinėmis dalimis (darunaviru arba kobicistatu). REZOLSTA neturi būti vartojamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, reikalaujančiais farmakokinetinio sustiprinimo, kadangi dozavimo rekomendacijos tokiems deriniams nenustatytos.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos lentelė

Tikėtina sąveika tarp REZOLSTA ir antiretrovirusinių bei neantiretrovirusinių vaistinių preparatų išvardyta toliau esančioje lentelėje ir remiasi nustatytais sąveikomis su darunaviru/ritonaviru, darunaviru/kobicistatu ir su kobicistatu.

Darunaviro sąveikos pobūdis priklauso nuo to, ar ritonaviras, ar kobicistatas yra vartojamas kaip farmakokinetikos stipriklis, todėl gali būti skirtingos rekomendacijos darunaviro vartojimui kartu su kitu skiriamu vaistu. Todėl darunaviro ir kitų vaistų vartojimo kartu rekomendacijos gali skirtis. Žemiau esančioje lentelėje yra nurodyta, kada rekomendacijos REZOLSTA skiriasi nuo rekomendacijų darunavirui, sustiprintam maža ritonaviro doze. Daugiau informacijos žr. PREZISTA preparato charakteristikų santraukoje.

Toliau 1 lentelėje išvardytas vaistų sąveikos pavyzdžių sąrašas nėra išsamus, todėl reikia perskaityti kiekvieno kartu su REZOLSTA vartojamo vaistinio preparato informacinius dokumentus dėl metabolizmo būdo, sąveikos pobūdžio, galimos rizikos ir, jei vartojama kartu, reikia imtis tam tikrų veiksmų.

1 lentelė: Sąveika ir dozavimo vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais rekomendacijos		
Vaistinių preparatų pavyzdžiai pagal vartojimo sritį	Sąveika	Vartojimo kartu rekomendacijos
ŽIV VEIKIANTYS ANTIRETROVIRUSINIAI PREPARATAI		
<i>Integrinės gijos pernašos inhibitoriai</i>		
Dolutegraviras	Remiantis teoriniais svarstymais, nesitikima, kad dolutegraviras turės įtakos REZOLSTA farmakokinetikai.	REZOLSTA ir dolutegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
Raltegraviras	Kai kurie klinikiniai tyrimai rodo, kad raltegraviras gali sukelti nedidelį darunaviro koncentracijų plazmoje sumažėjimą.	Šiuo metu neatrodo, kad raltegraviro poveikis darunaviro koncentracijoms plazmoje būtų kliniškai reikšmingas. REZOLSTA ir raltegravirą galima vartoti nekeičiant dozės.
<i>ŽIV nukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)</i>		
Didanozinas 400 mg vieną kartą per parą	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA ir didanoziną galima vartoti nekeičiant dozės. Kai didanozinas vartojamas kartu su REZOLSTA, didanoziną reikia vartoti nevalgius 1 valandą prieš arba 2 valandas po REZOLSTA pavartojimo (kuris vartojamas valgio metu).

Tenofoviras dizoproksilis* *tyrimai atlikti su tenofoviro dizoproksilio fumaratu	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins tenofoviro koncentraciją plazmoje. (P-glikoproteino slopinimas)	REZOLSTA ir tenofovirą dizoproksilį galima vartoti nekeičiant dozės. Gali reikėti stebėti inkstų funkciją, kai REZOLSTA vartojamas kartu su tenofoviru dizoproksiliu, ypač pacientams, kurie serga gretutine sistetine arba inkstų liga, arba pacientams, kurie vartoja nefrotoksinį poveikį sukeliančių vaistinių preparatų.
Emtricitabinas/tenofoviras alafenamidas	Tenofoviro alafenamido ↔ Tenofoviro ↑	Rekomenduojama emtricitabino/tenofoviro alafenamido dozė yra 200/10 mg vieną kartą per parą, vartojant kartu su REZOLSTA.
Abakaviras Emtricitabinas Lamivudinas Stavudinas Zidovudinas	Atsižvelgiant į kitokį kitų NATI eliminacijos būdą (pvz., emtricitabinas, lamivudinas, stavudinas, zidovudinas, šalinami daugiausiai per inkstus, o abakaviro metabolizmo neveikia CYP), sąveikos su šiomis vaistinėmis medžiagomis, vartojant REZOLSTA, nesitikima.	REZOLSTA galima vartoti kartu su šiais NATI nekeičiant dozės.
ŽIV nenukleo(z)ido atbulinės transkriptazės inhibitoriai (NNATI)		
Efavirenzas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad efavirenzas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir efavirenzą. Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
Etravirinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad etravirinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir etraviriną. Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
Nevirapinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad nevirapinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje, (CYP3A indukcija). Tikėtina, kad REZOLSTA padidins nevirapino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir nevirapiną. Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
Rilpivirinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins rilpivirino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA ir rilpiviriną galima vartoti kartu nekeičiant dozės, nes tikėtinas rilpivirino koncentracijos padidėjimas nėra kliniškai reikšmingas.

CCR5 ANTAGONISTAI		
Maravirokas 150 mg du kartus per parą	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins maraviroko koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojama maraviroko dozė yra 150 mg du kartus per parą, kai vartojama kartu su REZOLSTA. Daugiau informacijos žr. maraviroko preparato charakteristikų santraukoje.
α1-ADRENORECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Alfuzozinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins alfuzozino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA vartojimas kartu su alfuzozinu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
ANESTETIKAI		
Alfentanilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins alfentanilio koncentraciją plazmoje.	Vartojant kartu su REZOLSTA gali reikėti sumažinti alfentanilio dozę ir stebėti, ar nepasireiškia ilgalaikis arba vėliau pasireiškiantis kvėpavimo slopinimas.
ANTACIDAI		
Aluminio/magnio hidroksidas Kalcio karbonatas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA ir antacidai gali būti vartojami kartu nekeičiant dozęs.
ANTIANGINNINIAI / ANTIARITMINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dizopiramidas Flekainidas Lidokainas (sisteminio poveikio) Meksiletinas Propafenonas Amjodaronas Bepridilis Dronedaronas Ivabradinas Chinidinas Ranolazinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antiaritminių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir (arba) CYP2D6 slopinimas)	Rekomenduojama atsargiai vartoti šiuos antiaritminius preparatus kartu su REZOLSTA ir, jei įmanoma, sekti terapines koncentracijas. Amjodaronas, bepridilio, dronedaronas, ivabradino, chinidino arba ranolazino vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Digoksinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins digoksino koncentraciją plazmoje. (P-glikoproteino slopinimas)	Rekomenduojama iš pradžių skirti mažiausią įmanomą digoksino dozę pacientams, vartojantiems REZOLSTA. Vertinant bendrą paciento klinikinę būklę, digoksino dozę reikia atidžiai titruoti, kad būtų pasiektas pageidaujamas klinikinis poveikis.
ANTIBIOTIKAI		
Klaritromicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad klaritromicinas padidins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas) Klaritromicino koncentracijos gali padidėti dėl vartojimo kartu su REZOLSTA. (CYP3A slopinimas)	Klaritromiciną vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai. Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi, informacijos dėl klaritromicino rekomenduojamos dozės turėtų žr. klaritromicino preparato charakteristikų santraukoje.

ANTIKOAGULIAITAI / TROMBOCITŲ AGREGACIJOS INHIBITORIAI		
Apiksabanas Rivaroksabanas	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant REZOLSTA ir šiuos antikoaguliantus, gali padidėti antikoagulianto koncentracijos. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas)	REZOLSTA vartoti kartu su tiesiogiai veikiančiu geriamuoju antikoaguliantu (TVGA), kurį metabolizuoja CYP3A4 ir perneša P-gp, nerekomenduojama, nes gali padidėti kraujavimo rizika.
Dabigatrano eteksilatas Edoksabanas	dabigatrano eteksilatas (150 mg): <u>vienkartinė darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė:</u> dabigatrano AUC ↑ 164 % dabigatrano C _{max} ↑ 164 % <u>darunaviro/kobicistato 800/150 mg dozė kartą per parą:</u> dabigatrano AUC ↑ 88 % dabigatrano C _{max} ↑ 99 %	Vartojant kartu su REZOLSTA, reikia kliniškai stebėti ir sumažinti dozę, kai TVGA pernešamas P-gp, bet nėra metabolizuojamas CYP3A4, įskaitant dabigatrano eteksilatą ir edoksabaną.
Tikagreloras	Remiantis teoriniais svarstymais, kartu vartojant REZOLSTA ir tikagrelorą, gali padidėti tikagreloro koncentracijos. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas).	REZOLSTA vartojimas kartu su tikagreloru yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Klopidogrelis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad, kartu vartojant REZOLSTA ir klopidogrelį, sumažės klopidogrelio aktyviojo metabolito koncentracija kraujyje plazmoje, kuri gali sumažinti klopidogrelio antitrombotinį aktyvumą.	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir klopidogrelį. Rekomenduojama vartoti kitus antitrombotinius vaistinius preparatus, kuriems neturi įtakos CYP slopinimas ar indukcija (pvz., prazugrelį) (žr. 4.3 skyrių).
Varfarinas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali pakeisti varfarino koncentraciją plazmoje.	REZOLSTA vartojant kartu su varfarinu, rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).
PRIEŠTRAUKULINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Karbamazepinas Fenobarbitalis Fenitoinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad šie prieštraukuliniai vaistiniai preparatai sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	REZOLSTA vartojimas kartu su šiais prieštraukuliniais vaistiniais preparatais yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Klonazepamas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins klonazepamo koncentracijas. (CYP3A slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kartu vartojant REZOLSTA ir klonazepamą.
ANTIDEPRESANTAI		
Vaistažolių preparatai Jonažolė	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad jonažolė sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Jonažolės vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).

Paroksetinas Sertralinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas) Anksčiau gauti ritonaviru sustiprinto darunaviro duomenys vis dėlto parodė šių antidepresantų koncentracijų plazmoje sumažėjimą (nežinomas mechanizmas). Pastarasis gali būti būdingas ritonavirui.	Jeigu šiuos antidepresantus reikia vartoti su REZOLSTA, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas ir gali reikėti koreguoti antidepresantų dozę.
Amitriptilinas Dezipraminas Imipraminas Nortriptilinas Trazodonas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių antidepresantų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	
VAISTAI NUO DIABETO		
Metforminas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins metformino koncentraciją plazmoje. (MATE1 slopinimas)	Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus ir koreguoti metformino dozę pacientams, kurie vartoja REZOLSTA.
VĖMIMĄ SLOPINANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Domperidonas	Netirta.	REZOLSTA vartojimas kartu su domperidonu yra kontraindikuotinas.
RIEŠGRYBELINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Klotrimazolas Flukonazolas Itrakonazolas Izavukonazolas Pozakonazolas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių priešgrybelinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje ir darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijos plazmoje gali padidėti vartojant priešgrybelinius vaistinius preparatus. (CYP3A slopinimas ir (arba) P-gp slopinimas)	Vartoti kartu reikia atsargiai ir rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Jeigu šiuos vaistinius preparatus reikia skirti kartu, itrakonazolo paros dozė turi būti ne didesnė kaip 200 mg.
Vorikonazolas	Kartu vartojant su REZOLSTA gali padidėti arba sumažėti vorikonazolo koncentracijos.	Vorikonazolo negalima vartoti kartu su REZOLSTA, išskyrus atvejus, kai vorikonazolo skyrimas pagrįstas naudos ir rizikos santykio įvertinimu.
VAISTINIAI PREPARATAI PODAGRAI GYDYTI		
Kolchicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins kolchicino koncentraciją plazmoje. (CYP3A ir [arba] P-glikoproteino slopinimas)	Jei REZOLSTA reikia skirti pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra normali, kolchicino dozę rekomenduojama sumažinti arba gydymą kolchicinu nutraukti. Kolchicino vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas pacientams, sergantiems inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.3 skyrių).

VAISTINIAI PREPARATAI NUO MALIARIJOS		
Artemeteras/Lumefantrinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins lumefantrino koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA kartu su artemeteru/lumefantrinu galima vartoti nekeičiant dozės, tačiau, dėl lumefantrino ekspozicijos padidėjimo derinį reikia vartoti atsargiai.
PRIEŠTUBERKULIOZINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Rifampicinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad rifampicinas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Rifampicino ir REZOLSTA vartojimas kartu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Rifabutinas Rifapentinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad šie prieštuberkulioziniai vaistiniai preparatai sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA su rifabutinu ir rifapentinu. Jei reikia vartoti derinį, rekomenduojama rifabutino dozė yra 150 mg 3 kartus per savaitę nustatytomis dienomis (pvz., pirmadienį – trečiadienį - penktadienį). Dėl tikėtino rifabutino ekspozicijos padidėjimo rekomenduojama atidžiau stebėti, ar neatsiranda su rifabutino vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų, įskaitant neutropeniją ir uveitą. Tolesnis rifabutino dozės mažinimas netirtas. Reikia turėti omenyje, kad skiriant 150 mg dozę du kartus per savaitę rifabutino ekspozicija gali būti neoptimali ir tokiu būdu sąlygoti atsparumo rifamicinui išsivystymo riziką ir gydymo nesėkmę. Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo tuberkuliozės gydymo ŽIV infekuotiems pacientams rekomendacijas. Ši rekomendacija skiriasi nuo rekomendacijos ritonaviru sustiprintam darunavirui. Daugiau informacijos žr. darunaviro preparato charakteristikų santraukoje.
PRIEŠNAVIKINIAI VAISTINIAI PREPARATAI		
Dazatinibas Nilotinibas Vinblastinas Vinkristinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių priešnavikinių vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Vartojant kartu su REZOLSTA gali padidėti šių vaistinių preparatų koncentracijos, todėl gali padidėti nepageidaujamų reiškinių, paprastai susijusių su šių vaistinių preparatų vartojimu, rizika. REZOLSTA vartoti kartu su vienu iš šių priešnavikinių vaistinių preparatų reikia atsargiai.
Everolimuzas Irinotekanas		Nerekomenduojama kartu vartoti everolimuzą ar irinotekaną ir REZOLSTA.

ANTIPSICHOTIKAI / NEUROLEPTIKAI		
Perfenazinas Risperidonas Tioridazinas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių neuroleptikų koncentracijas plazmoje. (CYP3A, CYP2D6 ir (arba) P-gp slopinimas)	Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas, kai REZOLSTA vartojamas kartu su perfenazinu, risperidonu arba tioridazinu. Vartojant kartu su REZOLSTA reikia apsvarstyti neuroleptikų dozės mažinimą.
Lurazidonas Pimozidas Sertindolas Kvetiapinas		Lurazidono, pimozido, kvetiapino arba sertindolo vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
β-BLOKATORIAI		
Karvedilolis Metoprololis Timololis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių β-blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	REZOLSTA skiriant vartoti kartu su β-blokatoriais, rekomenduojamas klinikinis stebėjimas ir mažesnė β-blokatorių dozė turėtų būti apsvartyta.
KALCIO KANALŲ BLOKATORIAI		
Amlodipinas Diltiazemas Felodipinas Nikardipinas Nifedipinas Verapamilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių kalcio kanalų blokatorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A ir [arba] CYP2D6 slopinimas)	Šiuos vaistinius preparatus skiriant vartoti kartu su REZOLSTA, rekomenduojamas klinikinis gydomojo ir nepageidaujamo poveikio stebėjimas.
KORTIKOSTEROIDAI		
Kortikosteroidai, kuriuos daugiausia metabolizuoja CYP3A (įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių kortikosteroidų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartojant REZOLSTA ir kortikosteroidų (visais vartojimo būdais), kuriuos metabolizuoja CYP3A, gali padidėti sisteminio kortikosteroidų poveikio, įskaitant Kušingo sindromą ir antinksčių žievės veiklos slopinimą, rizika. Vartoti kartu su CYP3A metabolizuojamais kortikosteroidais nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai galima nauda pacientui viršija keliamą riziką – tokio atveju turi būti stebima, ar pacientams nepasireikš sisteminis kortikosteroidų poveikis. Turi būti apsvarstyta alternatyvių kortikosteroidų, kurių metabolizmas mažiau priklauso nuo CYP3A, pvz., beklometazono, skyrimas, ypač ilgalaikiam vartojimui.
Deksametazonas (sisteminio poveikio)	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad deksametazonas (sisteminio poveikio) sumažins darunaviro ir [arba] kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija)	Sisteminio poveikio deksametazoną vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai.

ENDOTELINO RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Bozentanas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad bozentanas sumažins darunaviro ir (arba) kobicistato koncentracijas plazmoje. (CYP3A indukcija) Tikėtina, kad REZOLSTA padidins bozentano koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti REZOLSTA ir bozentaną.
HEPATITO C VIRUSĄ (HCV) TIESIOGIAI VEIKIANTYS ANTIVIRUSINIAI PREPARATAI		
NS3-4A inhibitoriai		
Elbasviras/grazopreviras	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti grazopreviro ekspoziciją. (OATP1B ir CYP3A slopinimas)	Elbasviro/grazopreviro vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Glekapreviras/pibrentasviras	Remiantis teoriniais svarstymais, sustiprintas REZOLSTA gali padidinti glekapreviro ir pibrentasviro ekspoziciją (P-gp, BCRP ir (arba) OATP1B1/3 slopinimas)	Nerekomenduojama skirti REZOLSTA kartu su glekapreviru / pibrentasviru.
HMG KO-A REDUKTAZĖS INHIBITORIAI		
Atorvastatinas Fluvastatinas Pitavastatinas Pravastatinas Rozuvastatinas Lovastatinas Simvastatinas	atorvastatino (10 mg kartą per parą): atorvastatino AUC ↑ 290 % atorvastatino C _{max} ↑ 319 % atorvastatino C _{min} ND rozuvastatino (10 mg kartą per parą): rozuvastatino AUC ↑ 93 % rozuvastatino C _{max} ↑ 277 % rozuvastatino C _{min} ND Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins fluvastatino, pitavastatino, pravastatino, lovastatino ir simvastatino koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas ir [arba] pernešimas)	Vartojant kartu su HMG Co-A reduktazės inhibitorių ir REZOLSTA, gali padidėti lipidų kiekį mažinančio preparato koncentracijos plazmoje, o tai gali sukelti nepageidaujamų reiškinių, tokių kaip miopatija. Tačiau norint kartu vartoti HMG Co-A reduktazės inhibitorių ir REZOLSTA, rekomenduojama pradėti nuo mažiausios dozės ir titruoti iki norimo klinikinio poveikio, stebint saugumą. REZOLSTA vartojimas kartu su lovastatinu ir simvastatinu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
KITI LIPIDUS MODIFIKUOJANTYS VAISTINIAI PREPARATAI		
Lomitapidas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad kartu vartojamas REZOLSTA padidins lomitapido ekspoziciją. (CYP3A slopinimas)	Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).
H₂-RECEPTORIŲ ANTAGONISTAI		
Cimetidinas Famotidinas Nizatidinas Ranitidinas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA galima vartoti kartu su H ₂ -receptorių antagonistais nekeičiant dozių.
IMUNOSUPPRESANTAI		
Ciklosporinas Sirolimuzas Takrolimuzas Everolimuzas	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių imunosupresantų koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Turi būti atliekama imunosupresantų gydomojo poveikio stebėseną, jei pradėdama vartoti kartu. Everolimuzą vartoti kartu su REZOLSTA nerekomenduojama.

INHALIUOJAMIEJI BETA ADRENORECEPTORIŲ AGONISTAI		
Salmeterolis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins salmeterolio koncentraciją plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Nerekomenduojama kartu vartoti salmeterolį ir REZOLSTA. Derinys su salmeteroliu gali sukelti padidėjusią nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių riziką, įskaitant QT intervalo pailgėjimą, pagreitėjusį širdies plakimą ir sinusinę tachikardiją.
NARKOTINIAI ANALGETIKAI / PRIKLAUSOMYBĖS NUO OPIJAUS PREPARATŲ GYDYMAS		
Buprenorfinas/naloksonas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti buprenorfino ir (arba) norbuprenorfino koncentracijas plazmoje.	Buprenorfino, vartojamo kartu su REZOLSTA, dozės keisti gali neprireikti, bet yra rekomenduojamas atidus klininis stebėjimas dėl opijaus preparatų toksinio poveikio požymių atsiradimo.
Metadonas	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti metadono koncentraciją plazmoje. Vartojant ritonavirą sustiprintą darunavirą buvo stebėtas nedidelis metodo koncentracijos plazmoje sumažėjimas. Daugiau informacijos žr. darunavirą preparato charakteristikų santraukoje.	Nėra tikėtina, kad pradėjus vartoti kartu su REZOLSTA, reikės keisti metadono dozę. Rekomenduojamas klininis stebėjimas, nes kai kuriems pacientams gali tekti keisti palaikomąjį gydymą.
Fentanilis Oksikodonas Tramadolis	Remiantis teoriniais svarstymais, REZOLSTA gali padidinti šių analgetikų koncentracijas plazmoje. (CYP2D6 ir [arba] CYP3A slopinimas)	REZOLSTA skiriant vartoti kartu su šiais analgetikais, rekomenduojamas klininis stebėjimas.
KONTRACEPTIKAI, KURIŲ SUDĖTYJE YRA ESTROGENŲ		
Drospirenonas (3 mg kartą per parą) Etinilestradiolis (0,02 mg kartą per parą) Noretindronas	drospirenono AUC ↑ 58 % drospirenono C _{max} ↑ 15 % drospirenono C _{min} ND etinilestradiolio AUC ↓ 30 % etinilestradiolio C _{max} ↓ 14 % etinilestradiolio C _{min} ND Remiantis teoriniais svarstymais REZOLSTA gali pakeisti noretindrono koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas, UGT/SULT indukcija)	Kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogenų, vartojant kartu su REZOLSTA, rekomenduojama naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Reikia stebėti, ar pacientėms, kurioms taikoma pakeičiamoji hormonų terapija estrogenais, neatsiranda klinikinių estrogenų stokos požymių. Kai REZOLSTA vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra drospirenono, rekomenduojamas klininis stebėjimas dėl galimos hiperkalemijos.
OPIOIDŲ ANTAGONISTAS		
Nalokseglas	Netirta.	REZOLSTA vartojimas kartu su nalokseglu yra kontraindikuotinas.

5 TIPO FOSFODIESTERAZĖS (FDE-5) INHIBITORIAI		
Vartojami erekcijos funkcijos sutrikimams gydyti Sildenafilis Tadalafilis Vardenafilis Avanafilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Erekcijos sutrikimams gydyti skiriamus FDE-5 inhibitorius vartoti kartu su REZOLSTA reikia atsargiai. Jeigu sildenafilį, vardenafilį arba tadalafilį reikia vartoti kartu su REZOLSTA, rekomenduojama per 48 valandas suvartoti ne didesnę kaip 25 mg vienkartinę sildenafilio dozę, per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 2,5 mg vienkartinę vardenafilio dozę arba per 72 valandas suvartoti ne didesnę kaip 10 mg vienkartinę tadalafilio dozę. Avanafilio vartojimas kartu su REZOLSTA yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių).
Vartojami plautinei arterinei hipertenzijai gydyti Sildenafilis Tadalafilis	Remiantis teoriniais svarstymais, tikėtina, kad REZOLSTA padidins šių FDE-5 inhibitorių koncentracijas plazmoje. (CYP3A slopinimas)	Saugi ir veiksminga sildenafilio dozė plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, kurią galima vartoti kartu su REZOLSTA, nenustatyta. Vartojant šiuos preparatus kartu, padidėja su sildenafilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reiškinių atsiradimo tikimybė (įskaitant regėjimo sutrikimus, hipotenziją, erekcijos pailgėjimą ir apalpimą). Todėl REZOLSTA vartojimas kartu su plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamu sildenafiliu yra draudžiamas (žr. 4.3 skyrių). Plautinei arterinei hipertenzijai gydyti skiriamą tadalafilį vartoti kartu su REZOLSTA nerekomenduojama.
PROTONŲ SIURBLIO INHIBITORIAI		
Deksansoprazolas Ezomeprazolas Lansoprazolas Omeprazolas Pantoprazolas Rabeprazolas	Remiantis teoriniais svarstymais, mechanizmo sąveikos nesitikima.	REZOLSTA galima vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nekeičiant dozės.

išsiskiria į gyvūnų pieną. Siekiant išvengti galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, REZOLSTA gydymoms moterims reikia nurodyti, kad nežindyti kūdikių.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti.

Vaisingumas

Duomenų apie darunaviro arba kobicistato poveikį žmonių vaisingumui nėra. Nėra poveikio gyvūnų poravimuisi ar vislumui (žr. 5.3 skyrių). Remiantis REZOLSTA tyrimais su gyvūnais, poravimuisi ar vaisingumui jokio poveikio nesitikima.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

REZOLSTA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus gali veikti silpnai. Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems pagal gydymo planus, į kurių sudėtį įėjo darunaviras vartojamas su kobicistatu, pasireiškė svaigulys, todėl į tai reikia atsižvelgti sprendžiant, ar pacientas gali vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

REZOLSTA bendri saugumo duomenys yra grindžiami turimais klinikinių tyrimų su darunaviru, sustiprintu kobicistatu arba ritonaviru, duomenimis, klinikinių tyrimų su kobicistatu duomenimis ir iš poregistracinių darunaviro/ritonaviro duomenų.

Kadangi REZOLSTA sudėtyje yra darunaviro ir kobicistato, tikėtina, kad gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kiekvieno atskiro preparato vartojimu.

Dažniausios praneštos nepageidaujamos reakcijos apibendrintais III fazės tyrimo GS-US-216-130 duomenimis ir REZOLSTA grupės III fazės tyrimo TMC114FD2HTX3001 duomenimis buvo viduriavimas (23 %), pykinimas (17 %), išbėrimas (13 %) ir galvos skausmas (10 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo cukrinis diabetas, padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcijos, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, išbėrimas, Stivenso - Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas ir vėmimas. Visos šios sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 1-am (0,1 %) tiriamajam, išskyrus išbėrimą, kuris pasireiškė 4-iems (0,6 %) tiriamiesiems.

Klinikinės darunaviro ir ritonaviro vystymo programos metu ir savarankiškuose pranešimuose dažniausiai nurodytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas, išbėrimas, galvos skausmas ir vėmimas. Dažniausios sunkios reakcijos yra ūmus inkstų nepakankamumas, miokardo infarktas, imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas, trombocitopenija, osteonekrozė, viduriavimas, hepatitas ir karščiavimas.

96-os savaitės analizėje 800/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės vieną kartą per parą anksčiau negydytiems tiriamiesiems saugumo duomenys buvo panašūs į 600/100 mg darunaviro/ritonaviro dozės du kartus per parą anksčiau gydytiems tiriamiesiems, išskyrus pykinimą, kuris dažniau pasitaikė anksčiau negydytiems tiriamiesiems. Skirtumas buvo dėl nestipraus pykinimo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

2 lentelėje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnio kategorijas. Kiekvienoje dažnio kategorijoje nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Sutrikimų dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $\leq 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė: <u>Nepageidaujamos reakcijos vartojant darunavirą / kobicistatą suaugusiems pacientams</u>	
MedDRA organų sistemų klasė Dažnio kategorija	Nepageidaujama reakcija
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas	padidėjusio jautrumo (vaistiniam preparatui) reakcija
Nedažnas	imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Dažnas	anoreksija, hipercholesterolemija, hipertrigliceridemija
Nedažnas	cukrinis diabetas, dislipidemija, hiperglikemija, hiperlipidemija
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas	nenormalūs sapnai
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas	viduriavimas, pykinimas
Dažnas	vėmimas, pilvo skausmas, pilvo įtempimas, dispepsija, dujų susikaupimas virškinimo trakte
Nedažnas	ūmus pankreatitas, padidėjęs kasos fermentų aktyvumas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas	padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas
Nedažnas	hepatitas*, citolizinis hepatitas*
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažnas	išbėrimas (įskaitant makulinį, makulopapulinį, papulinį, eriteminį, niežtintį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą ir alerginį dermatitą)
Dažnas	niežulys
Nedažnas	Stivenso - Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas [#] , angioneurozinė edema, dilgėlinė
Retas	vaistų sukelta reakcija su eozinofilija ir sisteminiais simptomais*
Dažnis nežinomas	toksinė epidermio nekrolizė*, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė*
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas	mialgija
Nedažnas	osteonekrozė*
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Retas	kristalinė nefropatija* [§]
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas	ginekomastija*
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Dažnas	Nuovargis, astenija

<i>Tyrimai</i>	
Dažnas	padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
* Apie šias nepageidaujamas reakcijas nebuvo pranešta klinikinių tyrimų su darunaviru/kobicistatu metu, tačiau jos buvo stebėtos gydymo darunaviru/ritonaviru metu, todėl taip pat tikėtinos vartojant darunavirą/kobicistatą. # Kai atsižvelgiama ir į klinikinio DRV/COBI/emtricitabino/tenofoviro alafenamido tyrimo duomenis, Stivenso – Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas pasireiškė retai (1 iš 2 551 tiriamųjų) ir šie duomenys sutampa su DRV/rtv klinikinių tyrimų programos duomenimis (žr. 4.4 skyriuje „Sunkios odos reakcijos“). § Nepageidaujama reakcija nustatyta vaistinio preparato poregistraciniu laikotarpiu. Remiantis preparato charakteristikų santraukos gairėmis (2-oji peržiūra, 2009 m. rugsėjo mėn.), šios nepageidaujamos reakcijos dažnis po vaistinio preparato registracijos buvo nustatytas, taikant „3-iąją taisyklę“.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Išbėrimas

Klinikinių tyrimų su darunaviru/ritonaviru ir darunaviru/kobicistatu duomenimis, išbėrimas dažniausiai buvo lengvas ar vidutinio sunkumo, dažniausiai pasireiškė per pirmąsias keturias gydymo savaites ir išnyko toliau dozuojuant vaistinį preparatą (žr. 4.4 skyrių). Apibendrinti vienos grupės tyrimo, kurio metu buvo tirtas darunaviru 800 mg kartą per parą kartu su kobicistato 150 mg kartą per parą ir kitais antiretrovirusiniais preparatais poveikis, ir vienos grupės tyrimo, kuriame REZOLSTA 800/150 mg buvo vartojamas kartą per parą su kitais antiretrovirusiniais preparatais, duomenys parodė, kad 1,9 % pacientų nutraukė gydymą dėl išbėrimo.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Skeleto raumenų sutrikimai

Gauta pranešimų apie gydymo ŽIV proteazių inhibitoriais, ypač derinant juos su NATI, ryšį su padidėjusiu kreatinkinazės (CPK) aktyvumu, mialgija, miozitu ir (retai) rabdomiolize.

Gauta pranešimų apie osteonekrozę, ypač pacientams, kurie turėjo bendrai pripažintų rizikos veiksnių, sirgo pažengusia ŽIV liga arba jiems buvo taikytas ilgalaikis sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (SARG). Šio reiškinio dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas

ŽIV infekuotiems asmenims, kuriems pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (SARG) yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali kilti uždegiminė reakcija į besimptomę ar liekamąją oportunistinę infekciją. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kraujavimas hemofilija sergantiems pacientams

Hemofilija sergantiems ir antiretrovirusiniais proteazės inhibitoriais gydytiems pacientams buvo pastebėti padidėjusio spontaneo kraujavimo atvejai (žr. 4.4 skyrių).

Apskaičiuotojo kreatinino klirensa mažėjimas

Nustatyta, kad kobicistatas dėl kreatinino sekrecijos inkstų kanalėliuose slopinimo mažina apskaičiuotąjį kreatinino klirensą. Kreatinino kiekio padidėjimas serume dėl slopinamojo kobicistato poveikio paprastai neviršija 0,4 mg/dl.

Kobicistato poveikis kreatinino koncentracijai kraujo serume buvo tirtas I fazės tyrimo su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali (eGFR $\geq$ 80 ml/min., n = 12) ar buvo lengvai bei vidutiniškai sutrikusi (eGFR: 50-79 ml/min., n = 18), metu. *Cockcroft-Gault* metodu (eGFR_{CG}) apskaičiuotas glomerulų filtracijos greičio pokytis nuo pradinio buvo pastebėtas per 7 dienas po gydymo 150 mg kobicistatu pradžios tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo normali ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min.) ir tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija buvo lengvai ar vidutiniškai sutrikusi ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min.). Šis eGFR_{CG} sumažėjimas buvo grįžtamas nutraukus kobicistato vartojimą ir nepaveikė realaus glomerulų filtracijos greičio, nustatyto pagal diagnostinio vaisto joheksolio klirensą.

III fazės vienos grupės tyrime (GS-US-216-130) eGFR_{CG} sumažėjimas buvo pastebėtas 2 savaitę ir liko stabilus iki 48 savaitės imtinai. Vidutinis eGFR_{CG} pokytis nuo pradinio 2 savaitę buvo – 9,6 ml/min. ir –9,6 ml/min. 48 savaitę. III fazės tyrimo TMC114FD2HTX3001 metu REZOLSTA grupėje vidutinis eGFR_{CG} pokytis nuo pradinio 48-ąją savaitę buvo -11,1 ml/min ir eGFR_{cistatino} vidutinis pokytis nuo pradinio 48-ąją savaitę buvo +2,9 ml/min/1,73 m².

Daugiau informacijos žr. kobicistato preparato charakteristikų santraukoje.

Vaikų populiacija

Klinikinio tyrimo GS-US-216-0128 metu darunaviro, vartojamo kartu su kobicistatu, saugumas buvo įvertintas su virusologinį slopinimą pasiekusiais 12 metų ir jaunesniais kaip 18 metų paaugliais, sveriančiais ne mažiau kaip 40 kg (1 kohorta; N = 7), ir su 6 metų bei jaunesniais kaip 12 metų vaikais, sveriančiais mažiausiai 25 kg (2 kohorta; N = 8). Šio tyrimo saugumo analizės nedideliame tiriamųjų paauglių ir ne jaunesnių kaip 6 metų vaikų skaičiui naujų saugumo duomenų, lyginant su žinomu saugumo profiliu suaugusiems tiriamiesiems, nenustatė.

Kitos ypatingos populiacijos

Pacientai, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) hepatito C virusinė infekcija

Duomenys apie REZOLSTA vartojimą pacientams, kuriems kartu yra hepatito B ir (arba) C virusinė infekcija, yra riboti. Tarp 1 968 jau gydytų pacientų, kurie 600 mg darunaviro vartojo kartu su 100 mg ritonaviro du kartus per parą, buvo 236 pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) hepatito C virusine infekcija. Abiejomis infekcijomis užsikrėtusiems pacientams kepenų transaminazių suaktyvėjimo tyrimo pradžioje ir gydymo metu tikimybė buvo didesnė, palyginti su tais, kurie nesirgo lėtiniu virusiniu hepatitu (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

REZOLSTA arba darunaviro, kartu vartojamo su kobicistatu, ūminio perdozavimo žmogui patirtis yra ribota. Sveikiems savanoriams vartojant vienkartinę iki 3 200 mg darunaviro vien geriamojo tirpalo pavidalu dozes, ir iki 1 600 mg darunaviro tablečių pavidalu dozes kartu su ritonaviru, nepageidaujamo poveikio simptomų nepastebėta.

Specifinio priešnuodžio perdozavus REZOLSTA nėra. Perdozavimo gydymas – tai bendros palaikomosios priemonės, įskaitant ligonio gyvybinių rodiklių ir klinikinės būklės stebėjimą. Kadangi labai daug darunaviro ir kobicistato būna susijungusio su baltymais, vargu, ar dializė būtų naudinga didesniai veikliosios medžiagos kiekiui pašalinti.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė- sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistiniai preparatai, antivirusiniai vaistai nuo ŽIV infekcijų, deriniai, ATC kodas - J05AR14.

Veikimo mechanizmas

Darunaviras yra ŽIV-1 proteazės dimerizacijos ir katalitinio aktyvumo inhibitorius (K_D yra $4,5 \times 10^{-12}$ mol). Jis selektyviai slopina ŽIV koduotą Gag-Pol poliproteinų skilimą virusu apkrėstose ląstelėse, tuo būdu trukdydamas susidaryti subrendusioms užkrečiamoms viruso dalelėms.

Kobicistatas yra veikimo mechanizmu paretas CYP3A pošeimio P450 citochromų inhibitorius. Kobicistato CYP3A-sąlygojamo metabolizmo slopinimas didina CYP3A substratų sisteminę ekspoziciją (pvz., darunavirą), kai biologinis prieinamumas yra ribotas ir pusinės eliminacijos periodas sutrumpėja dėl nuo CYP3A-priklausomo metabolizmo.

Antivirusinis aktyvumas *in vitro*

Darunaviras veikia laboratorines ir kliniškes ŽIV-1 bei laboratorines ŽIV-2 padermes ūmiai infekuotose T ląstelių linijose, žmogaus periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse ir žmogaus monocituose ar makrofaguose; jo vidutinės EC_{50} reikšmės svyruoja nuo 1,2 iki 8,5 nmol (0,7 iki 5,0 ng/ml). Darunaviras antivirusinis aktyvumas *in vitro* įrodytas daugeliui pirmą kartą išskirtų ŽIV-1 M grupės (A, B, C, D, E, F, G) ir O grupės padermių – jo EC_{50} reikšmės svyruoja nuo $< 0,1$ iki 4,3 nmol. Šios EC_{50} reikšmės gerokai mažesnės už 50 % toksiinę koncentraciją ląstelėms, kuri svyruoja nuo 87 μ mol iki > 100 μ mol.

Kobicistato antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV-1 nenustatytas, šis vaistinis preparatas nemažina darunavirą antivirusinio poveikio.

Atsparumas

In vitro darunavirui atsparių virusų selekcija iš laukinio tipo ŽIV-1 vyko ilgai (> 3 metai). Selekciniai virusai negalėjo augti, kai darunavirą koncentracija buvo didesnė kaip 400 nmol. Šiomis sąlygomis selekcionuoti virusai, kurių jautrumas darunavirui buvo sumažėjęs (23-50 kartų), proteazės gene turėjo nuo 2 iki 4 pakeistų aminorūgščių. Sumažėjęs atsiradusių šiame selekcijos eksperimente virusų jautrumas darunavirui negali būti paaiškintas šių proteazės mutacijų atsiradimu.

REZOLSTA atsparumo profilis priklauso nuo darunavirą. Kobicistatas nesukelia jokių ŽIV atsparių mutacijų, nes jis neturi antivirusinio poveikio. REZOLSTA atsparumo profilis paretas dviem III fazės tyrimais su darunaviru/ritonaviru gydant anksčiau negydytus (ARTEMIS) ir gydytus (ODIN) pacientus ir 48 savaitių GS-US-216-130 tyrimo gydant anksčiau negydytus ir gydytus pacientus duomenų analize.

Mažas atsparių ŽIV-1 virusų išsivystymo rodiklis stebėtas tarp pacientų, kuriems ARG netaikytas, kurie buvo gydyti REZOLSTA ar darunaviru/ritonaviru 800/100 mg kartą per parą derinant su kitu ARG pirmą kartą ir tarp pacientų, kuriems ARG taikytas, kuriems nebuvo darunavirui atsparių mutacijų, gydomų REZOLSTA ar darunaviru/ritonaviru 800/100 mg karta per parą derinant su kitu ARG. Toliau esančioje 3 lentelėje parodytas ŽIV-1 proteazės mutacijų išsivystymas ir jautrumo ŽIV PI praradimas GS-US-216-130, ARTEMIS ir ODIN tyrimų virusologinio atsako nepakankamumo vertinamoje baigtėje.

3 lentelė					
	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Gydymas netaikytas darunaviro/ kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą n = 295	Gydymas taikytas darunaviro/ kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą n = 18	Gydymas netaikytas darunaviro/ ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą n = 343	Gydymas taikytas darunaviro/ ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą n = 294	Gydymas taikytas darunaviro/ ritonaviro 600/100 mg du kartus per parą n = 296
Tiriamųjų, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas ir kurie turėjo genotipą, kuris sąlygoja mutacijos ^c atsiradimą, skaičius galutinių rezultatų vertinimo metu n/N					
Pirminės (pagrindinės) PI mutacijos	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI ASM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Tiriamųjų, kurių virusologinis atsakas buvo nepakankamas ir kurių fenotipų duomenys rodė jautrumo PI išnykimą, skaičius galutinių rezultatų vertinimo metu, palyginti su pradiniu ^d , n/N					
ŽIV PI					
darunaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanaviras	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinaviras	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinaviras	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakvinaviras	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranaviras	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Virusologinio atsako nepakankamumas, pasirinktas atsparumo tyrimams, apibrėžtas kaip: nenuslopintas ŽIV-1 RNR < 1 log₁₀ sumažėjimas nuo pradinio ir ≥ 50 kopijų/ml 8 savaitę; patvirtintas sekančio vizito metu; virusų kiekio padidėjimas: ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ir po to patvirtintas ŽIV-1 RNR padidėjimas iki ≥ 400 kopijų/ml ar patvirtintas > 1 log₁₀ ŽIV-1 RNR padidėjimas nuo žemiausio lygio; gydymo nutraukimai esant ŽIV-1 RNR ≥ 400 kopijų/ml paskutinio vizito metu.

^b TLOVR su ne virusologinio atsako nepakankamumo cenzūravimu algoritmas, atsižvelgiant į ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml.

^c IAS-JAV sąrašas.

^d GS-US-216-130 tyrime pradinis fenotipas nebuvo prieinamas.

Kryžminis atsparumas

Virusologinio atsako nepakankamumo atvejais *GS-US-216-130* tyrimo metu kryžminio atsparumo kitiems ŽIV PI nepastebėta. Daugiau informacijos žr. aukščiau pateiktoje lentelėje apie *ARTEMIS* ir *ODIN* tyrimus.

Klinikinių tyrimų duomenys

Antiretrovirusinis REZOLSTA poveikis priklauso nuo darunaviro. Kobicistato, kaip darunaviro farmakokinetikos stipriklio, poveikis buvo įrodytas farmakokinetiniais tyrimais. Šiuose farmakokinetiniuose tyrimuose darunaviro 800 mg sustiprinto kobicistatu 150 mg poveikis buvo panašus, kaip ir sustiprinus 100 mg ritonaviru. Darunaviras, kaip REZOLSTA sudėtinė dalis, yra bioekvivalentiškas 800 mg darunaviro vieną kartą per parą ir 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, vartojamiems kartu kaip atskirus vaistinius preparatus (žr. 5.2 skyrių).

REZOLSTA veiksmingumo, skiriant jį kartą per parą, įrodymas pagrįstas GS-US-216-130 tyrimo su pacientais, kuriems ARG netaikytas, ir pacientais, kuriems taikytas ARG, TMC114FD2HTX3001 tyrimo su pacientais, kuriems ARG netaikytas, 48 savaičių duomenų analize ir dviejų III fazės darunaviro/ritonaviro 800/100 mg vieną kartą per parą tyrimais ARTEMIS ir ODIN su pacientais, kuriems ARG netaikytas, ir atitinkamai pacientais, kuriems taikytas ARG.

REZOLSTA klinikinių tyrimų suaugusiems aprašymas

Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas ir kuriems buvo taikytas ARG GS-US-216-130 yra vienos grupės atviras III fazės tyrimas, skirtas įvertinti darunaviro ir kobicistato farmakokinetiką, saugumą, toleravimą ir veiksmingumą skiriant juos 313 ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių pacientų (295 negavusiems gydymo ir 18 anksčiau gydytų). Pacientai vartojo darunaviro 800 mg vieną kartą per parą kartu su 150 mg kobicistato vieną kartą per parą ir tyrėjo parinktu optimizuotu pagrindiniu planu (OPP) su 2 aktyviais NATI.

ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kurie buvo tinkami šiam tyrimui, atrankos metu turėjo genotipą, neatsparų darunavirui (DRV-ASM) ir plazmoje ŽIV-1 RNR buvo $\geq 1\,000$ kopijų/ml. Toliau esančioje 4 lentelėje parodyti GS-US-216-130 tyrimo 48-tos savaitės rezultatų analizės veiksmingumo duomenys.

4 lentelė			
Baigtys 48-tą savaitę	GS-US-216-130		
	Gydymas netaikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 295	Gydymas taikytas darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 18	Visi tiriamieji, vartoję darunaviro/kobicistato 800/150 mg vieną kartą per parą + OPP n = 313
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	245 (83,1 %)	8 (44,4 %)	253 (80,8 %)
Vidutinis ŽIV-1 RNR log pokytis, palyginti su pradiniu (log ₁₀ kopijų/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
CD4 ⁺ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	+174	+102	+170

^a Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^b Paskutiniojo stebėjimo perkeltas į ateitį vertinimas.

Darunaviro / kobicistato fiksuotos dozės derinio veiksmingumas, skiriant 800/150 mg vieną kartą per parą pacientams, kuriems ARG netaikytas

TMC114FD2HTX3001 yra atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas dvigubai koduotas III fazės tyrimas, kurio metu įvertintas darunaviro / kobicistato / emtricitabino / tenofoviro alafenamido veiksmingumas ir saugumas, lyginant su darunaviro / kobicistato fiksuotos dozės deriniu, vartojamu kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksilio fumaratu. Darunaviro / kobicistato fiksuotos dozės derinio gydymo grupėje buvo gydyti 363 ŽIV-1 infekuoti suaugę anksčiau negydyti pacientai.

Šiame tyrime dalyvauti galėjo ŽIV-1 infekuoti pacientai, kurių plazmoje buvo ŽIV-1 RNR $\geq 1\,000$ kopijų/ml. Toliau esančioje 5 lentelėje parodyti TMC114FD2HTX3001 tyrimo 48-tos savaitės veiksmingumo duomenys darunaviro / kobicistato grupėje:

5 lentelė	
Baigtys 48-tą savaitę	TMC114FD2HTX3001 (darunaviro / kobicistato grupė)
	Anksčiau negydyti 800/150 mg darunaviro / kobicistato vieną kartą per parą kartu su emtricitabinu / tenofoviro dizoproksilio fumaratu N = 363
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	321 (88,4 %)
Virusologinio atsako nepakankamumas ^a	12 (3,3 %)
Nėra virusologinių duomenų 48-ių savaičių laikotarpiu ^a	30 (8,3 %)
CD4 ⁺ ląstelių kiekio vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu ^b	+173,8

^a Vertinimas pagal Snapshot algoritmą.

^b Nebaigusieji tyrimo yra priskirti atsako nepakankamo grupei: per anksti iš tyrimo pasitraukusiems pacientams priskiriamas pokytis yra lygus 0.

Darunaviro/ritonaviro klinikinių tyrimų suaugusiems aprašymas

Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems ARG netaikytas

800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą veiksmingumas įrodytas atsitiktinių imčių kontroliuojamojo atviro III fazės *ARTEMIS* tyrimo, kuriame dalyvavo ŽIV-1 užsikrėtę pacientai, kuriems antiretrovirusinis gydymas netaikytas, 192 savaitės duomenų, gautų lyginant gydymą 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą su gydymu 800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą (vartojant pagal dviejų kartų per parą arba vieno karto per parą gydymo planą) analize. Abiejų grupių pacientai pagal pastovų pagrindinį gydymo planą vartojo po 300 mg tenofoviro dizoproksilio fumarato vieną kartą per parą ir 200 mg emtricitabino vieną kartą per parą.

Toliau esančioje 6 lentelėje parodyti *ARTEMIS* tyrimo 48-tos savaitės ir 96-tos savaitės duomenų analizės veiksmingumo duomenys.

6 lentelė						
ARTEMIS						
	48-ta savaitė^a			96-ta savaitė^b		
Baigtys	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą n = 343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n = 346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą n = 343	800/200 mg lopinaviro/ritonaviro per parą n = 346	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^c	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
Visiems pacientams	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
Pradinis ŽIV-RNR < 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) ^d	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) ^d
Pradinis ŽIV-RNR ≥ 100 000	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
CD4 ⁺ ląstelių kiekis < 200						
Pradinis CD4 ⁺ ląstelių kiekis ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) ^d	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) ^d
CD4 ⁺ ląstelių kiekio medianos pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Remiasi 48-tos savaitės analizės duomenimis.

^b Remiasi 96-tos savaitės analizės duomenimis.

^c Vertinimas pagal TLOVR algoritmą.

^d Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^e Nebaigtas tyrimas įrašytas kaip gydymo nepakankamumas: pacientai, kurie pasitraukė iš tyrimo jo nebaigę, įrašyti kaip pacientai, kurių organizme pokytis lygus 0.

Abiejose grupėse (numatytų gydyti pacientų ir populiacijos pagal protokolą) 48-tos savaitės analizės metu nustatytas neprastesnis virusologinis atsakas į gydymą darunaviru/ritonaviru, kuris apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml (pasirinkta neprastesnio atsako riba 12 %), dalimi procentais. Šiuos duomenis patvirtino *ARTEMIS* tyrimo 96-tos savaitės duomenų analizė. Šie rezultatai buvo išlaikyti iki 192-os gydymo savaitės *ARTEMIS* tyrime.

Darunaviro 800 mg vieną kartą per parą dozės, vartojamos kartu su 100 mg ritonaviro vieną kartą per parą, veiksmingumas pacientams, kuriems taikytas ARG

ODIN yra III fazės atsitiktinių imčių atviras klinikinis tyrimas, kurio metu ŽIV-1 infekuotų pacientų, kuriems anksčiau taikytas ARG, kuriems atrankos metu genotipinio atsparumo tyrimai nerodė ASM darunavirui (t. y. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) ir atrankos metu ŽIV-1 RNR kiekis buvo > 1 000 kopijų/ml, gydymas 800/100 mg darunaviru/ritonaviru vieną kartą per parą buvo lygintas su gydymu 600/100 mg darunaviru/ritonaviru du kartus per parą.

Veiksmingumo analizė yra pagrįsta 48 savaitių gydymo duomenimis (žr. toliau esančią 7 lentelę).

Abiejose grupėse buvo taikytas optimizuotas pagrindinis gydymo planas (OPP) su ≥ 2 NATI.

7 lentelė			
ODIN			
Baigtys	48-ta savaitė		
	800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą + OPP N = 294	600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą + OPP N = 296	Gydymo skirtumas (skirtumo 95 % PI)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml ^a	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) ^b
Kurių pradinis ŽIV-1 RNR (kopijų/ml)	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)
$\geq 100 000$			
Kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis (x 10 ⁶ /l)	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)
< 100			
Kurių ŽIV-1 B tipo	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
AE tipo	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
C tipo	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Kitas ^c	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
Vidutinis CD4+ ląstelių kiekio pokytis, palyginti su pradiniu (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Vertinimas pagal *TLOVR* algoritmą.

^b Remiantis atsako % normaliu apytikslu skirtumu.

^c A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ir CRF06_CPX.

^d Vidurkio skirtumas.

^e Paskutiniojo stebėjimo perkelti į ateitį vertinimas.

Virusologinis atsakas 48-tą savaitę, apibūdinamas pacientų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR koncentracija buvo < 50 kopijų/ml, procentine dalimi vartojant 800/100 mg darunaviro/ritonaviro vieną kartą per parą buvo neprastesnis (pagal prieš tyrimą numatytą 12 % neprastesnio atsako ribą), palyginti su 600/100 mg darunaviro/ritonaviro du kartus per parą numatytų gydyti ir OP grupėse.

REZOLSTA neturi būti skiriamas pacientams, jeigu buvo nustatyta viena arba daugiau su atsparumu darunavirui susijusių mutacijų (DRV-ASM) arba ŽIV-1 RNR kiekis yra $\geq 100 000$ kopijų/ml, arba CD4+ ląstelių kiekis yra < 100 ląstelių x 10⁶/l (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Duomenys apie pacientus, infekuotus kitokiais nei B tipo ŽIV-1, yra riboti.

Vaikų populiacija

Darunaviro ir kobicistato farmakokinetika, saugumas ir antivirusinis poveikis skiriant patvirtintas atskirų preparatų dozes ir farmacines formas bei skiriant kartu su kitais priešvirusiniais preparatais

buvo įvertintas atvirajame tyrime (GS-US-216-0128) su paaugliais (1 kohorta, N = 7) ir vaikais (2 kohorta, N = 8) nuo 6 iki mažiau kaip 18 metų bei sveriančiais mažiausiai 25 kg, kuriems buvo ŽIV-1 virusologinis slopinimas.

Tyrime dalyvavę 12 metų ir jaunesni kaip 18 metų paaugliai vartojo 800 mg darunaviro ir 150 mg kobicistato (kaip atskiras tabletes) ir bent 2 NATI kartą per parą. 6 metų ir jaunesni kaip 12 metų vaikai, sveriantys mažiausiai 25 kg, vartojo darunavirą (600, 675 ar 800 mg, priklausomai nuo kūno svorio) ir 150 mg kobicistato (kaip atskiras tabletes) bei bent 2 NATI kartą per parą.

Toliau 8 lentelėje pateikiamos pagrindinės su antivirusiniu poveikiu šioms dviem kohortoms susijusios vertinamosios baigtys.

8 lentelė: Virusologinės baigtys vaikams ir paaugliams, kuriems buvo taikytas ARG ir buvo virusologinis slopinimas, 48-ąją savaitę		
GS-US-216-0128		
Baigtys 48-ąją savaitę	1 kohorta^b Darunaviras/kobicistatas + bent 2 NATI (N = 7)	2 kohorta^c Darunaviras/kobicistatas + bent 2 NATI (N = 8)
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml, remiantis JAV Maisto ir vaistų administracijos momentiniais duomenimis (<i>per FDA Snapshot Approach</i>)	85,7 % (6)	100 % (8)
CD4+ procentinis medianos pokytis, palyginti su pradiniu	-6,1 %	0,75 %
CD4+ ląstelių kiekio medianos pokytis, palyginti su pradiniu	-342 ląstelių/mm ³	-20 ląstelių/mm ³

^a Praleistos reikšmės neįtrauktos (stebėjimo duomenys).

^b 1 kohorta = 12 metų ir jaunesni nei 18 metų paaugliai, sveriantys ne mažiau kaip 40 kg.

^c 2 kohorta = 6 metų ir jaunesni nei 12 metų vaikai, sveriantys ne mažiau kaip 25 kg.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti REZOLSTA tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV-1 infekcijai gydyti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

REZOLSTA ir darunaviro/ritonaviro 800 mg/100 mg vieną kartą per parą biologinio prieinamumo tyrimas su sveikais tiriamaisiais, esant pusiausvyrinei koncentracijai ir pavalgis, parodė panašią darunaviro ekspoziciją. REZOLSTA ir darunaviro/kobicistato, skiriant juos kartu kaip atskirus preparatus, bioekvivalentiškumas sveikiems tiriamiesiems buvo nustatytas 800/150 mg dozei vartojant pavalgis, ir 675/150 mg dozei vartojant pavalgis.

Absorbcija

Darunaviras

Išgertos vienkartinės vien darunaviro 600 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 37 %.

Išgėrus REZOLSTA sveikiems savanoriams, darunaviras greitai absorbuojamas. Didžiausia darunaviro koncentracija plazmoje, kartu vartojant kobicistato dozę, paprastai susidaro per 3-4,5 valandas. Sveikiems savanoriams išgėrus REZOLSTA, didžiausia kobicistato koncentracija kraujo plazmoje buvo pastebėta praėjus 2-5 valandoms po dozės pavartojimo.

Kai vartojama kartu su maistu, santykinis darunaviro poveikis yra 1,7 karto didesnis, palyginti, kai vartojama nevalgius. Todėl REZOLSTA tabletes reikia vartoti valgant. Maisto rūšis REZOLSTA ekspozicijos neveikia.

Pasiskirstymas

Darunaviras

Apie 95 % darunaviro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausia su plazmos alfa-1 rūgščiuoju glikoproteinu.

Suleidus į veną vien darunaviro pasiskirstymo tūris buvo $88,1 \pm 59,0$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis), ir padidėjo iki $131 \pm 49,9$ l (vidurkis $\pm$ standartinis nuokrypis) kartu pavartojus 100 mg ritonaviro 2 kartus per parą.

Kobicistatas

97-98 % kobicistato jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų, vidutinis vaisto koncentracijos plazmoje ir kraujyje koeficientas buvo 2.

Biotransformacija

Darunaviras

In vitro eksperimentai su žmogaus kepenų mikrosomomis (ŽKM) rodo, kad daugiausia vyksta darunaviro oksidacinis metabolizmas. Darunavirą žymiu mastu metabolizuoja kepenų CYP sistema, beveik išimtinai izofermentas CYP3A4. ^{14}C darunaviro tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad didžiąją plazmos radioaktyvumo dalį po vienkartinės 400/100 mg darunaviro ir ritonaviro dozės lėmė pradinė veiklioji medžiaga. Žmogaus organizme aptikti ne mažiau kaip 3 darunaviro oksidaciniai metabolitai; visų jų aktyvumas buvo bent 10 kartų silpnesnis negu darunaviro aktyvumas prieš laukinius ŽIV tipus.

Kobicistatas

Kobicistatas metabolizuojamas CYP3A (daugiausiai) ir CYP2D6 (mažiausiai) sąlygojamos oksidacijos būdu ir nėra gliukuronizuojamas. Išgėrus ^{14}C kobicistato, 99 % cirkuliuojančio radioaktyvumo plazmoje reprezentavo nepakitęs kobicistatas. Šlapime ir išmatose aptikti nedideli metabolitų kiekiai, ir jie neprisidėjo prie kobicistato slopinamojo poveikio CYP3A atžvilgiu.

Eliminacija

Darunaviras

Po 400/100 mg ^{14}C darunaviro ir ritonaviro dozės pavartojimo apie 79,5 % ir 13,9 % suvartotos ^{14}C darunaviro dozės buvo randama atitinkamai išmatose ir šlapime. Nepakitusio darunaviro išmatose ir šlapime buvo atitinkamai 41,2 % ir 7,7 % suvartotos dozės. Darunaviro, vartoto su ritonaviru, galutinis pusinės eliminacijos periodas buvo apie 15 valandų.

Į veną suleisto vien darunaviro (150 mg) ir pavartoto su nedidele ritonaviro doze klirensas buvo atitinkamai 32,8 l/val. ir 5,9 l/val.

Kobicistatas

Išgėrus ^{14}C kobicistato, atitinkamai 86 % ir 8,2 % dozės buvo pašalinta su išmatomis ir šlapimu. Pavartojus REZOLSTA, kobicistato vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas plazmoje trunka maždaug 3-4 valandas.

Ypatingos populiacijos

Vaikų populiacija

Turimi skirtingų REZOLSTA sudėtinių dalių farmakokinetiniai duomenys rodo, kad ŽIV-1 užsikrėtusiems pacientams vieną kartą pavartojus DRV/COBI kaip atskirų vaistinių preparatų, kliniškai reikšmingo skirtumo tarp darunaviro ar kobicistato ekspozicijų suaugusiesiems ir paaugliams arba ne mažiau kaip 25 mg sveriantiems vaikams nebuvo (žr. toliau 9 lentelę).

9 lentelė: Darunaviro (DRV) ir kobicistato (COBI) farmakokinetikos įverčių santrauka po vienkartinio DRV/COBI skyrimo tyrimų GS-US-216-0130 (su suaugusiaisiais) ir GS-US-216-0128 (su vaikais) metu			
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128	
Tyrimas / populiacija	ŽIV-1 užsikrėtę	1 grupė, A dalis, ŽIV-1	2 grupė, $\geq 6 - < 12$ metų

	suaugusieji, DRV 800 mg/ COBI 150 mg kaip atskiri vaistiniai preparatai. Vidutinis (% CV)	užsikrėtę paaugliai ≥ 12 – < 18 metų, sveriantys ≥ 40 kg, DRV 800 mg/ COBI 150 mg kaip atskiri vaistiniai preparatai. Vidutinis (%CV)	vaikai, sveriantys ≥ 25 – < 40 kg, DRV 675 mg / COBI 150 mg kaip atskiri vaistiniai preparatai. Vidutinis (%CV)
DRV			
N	60	7	8
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92 052 (18,7) ^c
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1)	7 506 (21,7)	-
C_{0h} (ng/ml)	1 311 (74,0) ^b	1 087 (91,6)	1 345 (42,3) ^c
COBI			
N	60	7	7
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)^a	7 596 (48,1) ^b	8 741 (34,9)	16 103 (35,0) ^d
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1 116 (20,0)	1 510 (21,9)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d
%CV= kintamumo koeficientas; N=dalyvių skaičius; AUC _{0-24h} = plotas po koncentracijos ir laiko kreive per 24 valandų laikotarpį; C _{max} =didžiausia koncentracija kraujo plazmoje; C _{0h} =koncentracija kraujo plazmoje prieš dozės vartojimą; COBI=kobicistatas; DRV=darunaviras; ŽIV-1=1 tipo žmogaus imunodeficito virusas. ^a AUC _{0h} duomenys: koncentracija prieš dozę (0 valandų) buvo naudojama kaip pakaitinė 24 val. koncentracijai siekiant įvertinti AUC _{0-24h} . ^b N=59. ^c Duomenys iš populiacijos farmakokinetinio modeliavimo. ^d N=5.			

Senyviems žmonėms

Darunaviras

Informacija apie vartojimą šiai populiacijai yra ribota. ŽIV infekuotų ligonių (n = 12, ≥ 65 metų) populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, darunaviro farmakokinetika nelabai priklauso nuo amžiaus (nuo 18 iki 75 metų) (žr. 4.4 skyrių). Vis dėlto duomenys apie farmakokinetiką vyresnių kaip 65 metų pacientų organizme yra riboti.

Kobicistatas

Kobicistato farmakokinetika senyviems (65 metų ir vyresniems) žmonėms iki galo nenustatyta.

Lytis

Darunaviras

Populiacinės farmakokinetikos tyrimo duomenimis, ŽIV infekuotų moterų organizme darunaviro ekspozicija buvo šiek tiek didesnė (16,8 %), palyginti su vyrų. Šis skirtumas nėra kliniškai svarbus.

Kobicistatas

Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų dėl lyties nenustatyta.

Sutrikusi inkstų funkcija

REZOLSTA netirtas pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

Darunaviras

¹⁴C darunaviro ir ritonaviro masės balanso tyrimo duomenimis, apie 7,7 % suvartoto darunaviro išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu.

Nors darunaviras nebuvo tirtas ligoniams, kurių inkstų veikla sutrikusi, populiacinės farmakokinetikos analizės duomenys parodė, kad darunaviro farmakokinetika nebuvo labai pakitusi, kai ŽIV infekuotų ligonių inkstų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi (kreatinino klirensas 30-60 ml/min., n = 20) (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas

Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (mažesnis kaip 30 ml/min. apskaičiuotasis kreatinino

klirensas). Reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta; tai atitiko mažą kobicistato inkstų klirensą.

Sutrikusi kepenų funkcija

REZOLSTA netirtas pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu.

Darunaviras

Darunavirą daugiausia metabolizuoja ir šalina kepenys. Kartotinių vaistinio preparato dozių tyrime skiriant darunavirą/ritonavirą (600/100 mg) derinį du kartus per parą nustatyta, kad bendros darunavirą koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*, $n = 8$) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*, $n = 8$) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo panašūs į sveikų žmonių rodiklius, tačiau nesusijungusio darunavirą koncentracijos plazmoje rodikliai pacientų, kurie serga lengvu (A klasės pagal *Child-Pugh*) ir vidutinio sunkumo (B klasės pagal *Child-Pugh*) kepenų funkcijos sutrikimu, organizme buvo atitinkamai apytiksliai 55 % ir 100 % didesni. Klinikinė šio padidėjimo reikšmė nėra žinoma, todėl darunavirą/ritonavirą reikia vartoti atsargiai. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis darunavirą farmakokinetikai neištyrtas (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kobicistatas

Kobicistatas daugiausia metabolizuojamas ir pašalinamas per kepenis. Buvo atliktas kobicistato farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo ŽIV-1 neinfekuoti tiriamieji, sergantys vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (B klasės pagal *Child-Pugh*). Kliniškai reikšmingų kobicistato farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, sergančių vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, ir sveikų tiriamųjų nenustatyta. REZOLSTA dozės koreguoti nebūtina pacientams, sergantiems lengvu ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*) įtaka kobicistato farmakokinetikai neištyrta.

Hepatito B ir (arba) hepatito C viruso koinfekcija

Klinikinių tyrimų farmakokinetikos duomenų, siekiant nustatyti hepatito B ir (arba) C viruso infekcijos poveikio darunavirą ir kobicistato farmakokinetikai, nepakanka (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Nėštumas ir pogimdyminis laikotarpis

Gydymas darunavirą/kobicistatu 800/150 mg vieną kartą per parą nėštumo metu lėmė mažą darunavirą ekspoziciją. Moterims, vartojančioms REZOLSTA antrojo nėštumo trimestro metu, vidutiniai skirtingų tiriamųjų bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 49 %, 56 % ir 92 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Trečiąjį nėštumo trimestrą bendrojo darunavirą C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai 37 %, 50 % ir 89 % mažesni, palyginus su rodmenimis po gimdymo. Neprisijungusio darunavirą frakcija taip pat smarkiai sumažėjo, įskaitant C_{max} sumažėjimą maždaug 90 %. Pagrindinė šių mažų ekspozicijų priežastis – pastebimas kobicistato ekspozicijos sumažėjimas dėl su nėštumu susijusio fermento indukcijos (žr. 10 lentelę).

10 lentelė: Bendrojo darunavirą farmakokinetiniai rodmenys vartojant 800/150 mg darunavirą/kobicistato derinio dozę vieną kartą per parą kartu su kitais vaistiniais preparatais pagal antiretrovirusinio gydymo planą antrąjį nėštumo trimestrą, trečiąjį nėštumo trimestrą ir pogimdyminiu laikotarpiu			
Bendrojo darunavirą farmakokinetika (vidutinis rodmuo $\pm$ SN)	Antrasis nėštumo trimestras ($n = 7$)	Trečiasis nėštumo trimestras ($n = 6$)	Pogimdyminis laikotarpis (6-12 savaičių) ($n = 6$)
C_{max} , ng/ml	4 340 $\pm$ 1 616	4 910 $\pm$ 970	7 918 $\pm$ 2 199
$AUC_{24 \text{ val.}}$, ng.h/ml	47 293 $\pm$ 19 058	47 991 $\pm$ 9 879	99 613 $\pm$ 34 862
C_{min} , ng/ml	168 $\pm$ 149	184 $\pm$ 99	1 538 $\pm$ 1 344

Kobicistato ekspozicija buvo mažesnė nėštumo metu, galimai lemianti sumažėjusį darunavirą sustiprinantį poveikį. Antrojo nėštumo trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24 \text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 50 %, 63 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo. Trečiojo nėštumo

trimestro metu kobicistato C_{max} , $AUC_{24\text{ val.}}$ ir C_{min} rodmenys buvo atitinkamai mažesni 27 %, 49 % ir 83 %, lyginant su rodmenimis po gimdymo.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Darunaviras

Darunaviro toksikologiniai tyrimai, kurių metu preparato ekspozicija buvo artima klinikinei, buvo atlikti su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis, o darunaviro ir ritonaviro derinio su žiurkėmis ir šunimis.

Kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis duomenimis, darunaviro poveikis buvo ribotas. Grauzikų organizme daugiausiai veikiami organai buvo kraujodaros sistema, kraujo krešėjimo sistema, kepenys ir skydliaukė. Įvairiai, tačiau nedaug sumažėjo su raudonosiomis kraujo ląstelėmis susiję rodmenys, kartu pailgėjo aktyvinto dalinio tromboplastino laikas.

Pokyčiai buvo pastebėti kepenyse (hepatocitų hipertrofija, vakuolizacija, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas) ir skydliaukėje (folikulų hipertrofija). Darunavirą vartojant kartu su ritonaviru žiurkėms, nežymiai sustiprėjo poveikis raudonųjų kraujo ląstelių rodmenims, kepenims ir skydliaukei bei padažnėjo kasos salelių fibrozė (tik žiurkių patinams), palyginti su poveikiu skiriant vien darunavirą. Tiriant šunis, jokio ryškaus toksinio poveikio ar veikiamo organo nenustatyta, esant ekspozicijai, tolygiai klinikinei ekspozicijai, kai gydoma rekomenduojamomis dozėmis.

Tyrimo su žiurkėmis metu, esant toksiniam poveikiui patelei, sumažėjo geltonkūnių ir implantacijų skaičius. Priešingai, darunaviras neveikė poravimosi ar vislumo, dozuoiant jį iki 1 000 mg/kg per parą ir esant mažesnei ekspozicijai ($AUC - 0,5$ karto) už ekspoziciją žmogui, gydomam kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Nebuvo pastebėta teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams, vartojant vien darunavirą minėtomis dozėmis, o pelėms – vartojant jo derinį su ritonaviru. Ekspozicijos lygis buvo mažesnis negu gydant žmones kliniškai rekomenduojamomis dozėmis. Prenatalinės ir postnatalinės žiurkių raidos tyrimo duomenimis, darunaviras (su ritonaviru ar be jo) laikinai mažino palikuonių kūno svorį žindymo laikotarpiu ir nežymiai vėlino akių ir ausų atsivėrimą. Darunaviro derinys su ritonaviru sumažino 15-ą žindymo dieną į gąsdinimą reagavusių šuniukų skaičių ir mažino šuniukų išgyvenamumą žindymo metu. Šie reiškiniai gali būti antriniai ir priskiriami su pienu išsiskiriančios ir (ar) toksinį poveikį patelei sukeliančios veikliosios medžiagos poveikiui. Nei vien darunaviras, nei jo derinys su ritonaviru neveikė funkcijų po atjunkymo. Jaunoms žiurkėms, kurios nuo iki 23–26 dienos gaudavo darunaviro, buvo stebimas didesnis mirtingumas, o kai kuriems gyvūnams kartu su traukuliais. Pavartojus panašias mg/kg kūno svorio dozes tarp 5 ir 11 gyvenimo dienos jaunų žiurkių grupėje, vaistinio preparato ekspozicija plazmoje, kepenyse ir smegenyse buvo žymiai didesnė nei suaugusių žiurkių tarpe, o po 23 gyvenimo dienos ekspozicijos rodikliai abiejose grupėse tapo panašūs. Tikėtina, kad tokį ekspozicijos padidėjimą dalinai galima paaiškinti jaunų žiurkių vaistinį preparatą metabolizuojančių fermentų nebrandumu. 26 gyvenimo dieną vienkartinę 1 000 mg/kg kūno svorio darunaviro dozę ar nuo 23 iki 50 gyvenimo dienos kartotines 500 mg/kg kūno svorio vaistinio preparato dozes gavusių jaunų žiurkių tarpe gydymo sąlygoto mirtingumo nebuvo stebėta, o ekspozicijos ir toksiškumo rodikliai buvo panašūs į suaugusių žiurkių.

Kadangi neaišku, kada susiformuoja hematoencefalinis barjeras ir pradeda gamintis kepenų fermentai žmogaus organizme, REZOLSTA jaunesniems kaip 3 metų vaikams vartoti negalima.

Darunaviro kancerogeninis poveikis buvo tiriamas iki 104 savaičių laikotarpyje skiriant vaistinį preparatą pelėms ir žiurkėms per įvestą enterinį zondą. Pelėms buvo skirtos 150, 450 ir 1 000 mg/kg kūno svorio per parą dozės, tuo tarpu žiurkės gavo 50, 150 ir 500 mg/kg kūno svorio per parą dozes. Abiejų rūšių patinų ir patelių tarpe buvo stebimas nuo dozės priklausomas hepatoceliulinių adenomų ir karcinomų atsiradimo skaičiaus padidėjimas. Žiurkių patinų tarpe buvo pastebėtos skydliaukės folikulinės adenomos. Darunaviro skyrimas nesukėlė statistškai reikšmingo kitų rūšių gerybinių ar piktybinių navikų atsiradimo atvejų pelėms ir žiurkėms padažnėjimo. Manoma, kad grauzikų tarpe stebėto hepatoceliulinių ir skydliaukės navikų atsiradimo reikšmė žmogui yra ribota. Skiriant kartotines darunaviro dozes žiurkėms, stebėta kepenų mikrosomų fermentų indukcija ir padidėjusi skydliaukės hormonų eliminacija, kas žiurkėms (bet ne žmonėms) sąlygojo polinkį skydliaukės navikų

atsiradimui. Skiriant didžiausias vaistinio preparato dozes, bendrosios darunaviro, kai vartojamas kartu su ritonaviru, ekspozicijos (remiantis AUC) santykis su ekspozicija žmonių organizme vartojant rekomenduojamas terapines vaistinio preparato dozes sudarė 0,4-0,7 pelių tarpe ir 0,7-1,0 žiurkių tarpe.

2 metus skiriant darunavirą tokia pačia, kaip ir žmogui, ar mažesne ekspozicija, buvo stebimi inkstų pakitimai pelėms (nefrozę) ir žiurkėms (lėtinė progresuojanti nefropatija).

Atlikus seriją *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, tarp jų Ames atvirkštinės mutacijos tyrimą, chromosomų aberacijos žmogaus limfocituose tyrimą bei *in vivo* pelių mikrobranduolių tyrimą, mutageninio ar genotoksinio darunaviro poveikio nenustatyta.

Kobicistatas

Įprastų kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo bei toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Toksinio poveikio žiurkių ir triušių vystymuisi tyrimai teratogeninio poveikio neparodė. Žiurkių vaisiaus stuburo ir krūtinės segmento kaulėjimo pokyčiai nustatyti duodant dozę, sukėlusią reikšmingą toksinį poveikį patelei.

Ex vivo triušių tyrimai ir *in vivo* šunų tyrimai rodo, kad kobicistatas turi nedidelę galimybę pailginti QT ir gali šiek tiek pailginti PR intervalą bei susilpninti kairiojo skilvelio funkciją, esant mažiausiai 10 kartų ekspoziciją žmogui viršijančioms vidutinėms koncentracijoms, duodant rekomenduojamą 150 mg paros dozę.

Ilgalaikiai su žiurkėmis atlikti kobicistato kancerogeniškumo tyrimai parodė šiai rūšiai būdingą galimą navikų atsiradimą; žmonėms šis poveikis laikomas nereikšmingu. Ilgalaikiai su pelėmis atlikti kancerogeniškumo tyrimai galimo kancerogeniškumo neparodė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletės Tabletės branduolys

Hipromeliozė
Koloidinis silicio dioksidas
Silikatinta mikrokristalinė celiuliozė
Krospovidonas
Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Polivinilo alkoholis – iš dalies hidrolizuotas
Makrogolis / polietilenglikolis
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Juodasis geležies oksidas (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletės Tabletės branduolys

Koloidinis silicio dioksidas
Mikrokristalinė celiuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska

Magnio stearatas

Tabletę dengianti plėvelė

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Juodasis geležies oksidas (E172)

Makrogolis / polietilenglikolis

Polivinilo alkoholis – iš dalies hidrolizuotas

Talkas

Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

3 metai.

Atidarius buteliuką – 6 savaitės.

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

3 metai.

Atidarius buteliuką – 8 savaitės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra 30 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu su pirmojo atidarymo plomba.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės

Baltas, didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas, kuriame yra 30 tablečių, užsuktas vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu su pirmojo atidarymo plomba.

Pakuotėje yra vienas buteliukas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 m. lapkričio 19 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2019 m. liepos 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

REZOLSTA 800 mg/150 mg:

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg:

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 800 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės
darunavirum/cobicistatam

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Po buteliuko pirmojo atidarymo praėjus 6 savaitėms, vaisto vartoti negalima.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/967/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rezolsta 800 mg / 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 800 mg / 150 mg tabletės
darunavirum/cobicistatam

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/967/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 675 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės
darunavirum/cobicistatam

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 675 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP
Pirmą kartą atidarius buteliuką, nevartoti ilgiau kaip 8 savaites.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/967/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rezolsta 675 mg / 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

REZOLSTA 675 mg / 150 mg tabletės
darunavirum/cobicistatam

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 675 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/967/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras/kobicistatas (*darunavirum/cobicistatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA
3. Kaip vartoti REZOLSTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REZOLSTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas

Kas yra REZOLSTA?

REZOLSTA sudėtyje yra veikliųjų medžiagų darunaviro ir kobicistato.

Darunaviras priklauso vaistų nuo ŽIV grupei, kurie vadinami proteazės inhibitoriais, kurie veikia mažindami ŽIV kiekį Jūsų organizme iki labai žemo lygio. Jis vartojamas kartu su kobicistatu, kuris padidina darunaviro kiekį kraujyje.

Gydymas REZOLSTA pagerins Jūsų imuninę sistemą (natūralią Jūsų organizmo gynybą) ir sumažins ligų, susijusių su ŽIV infekcija, išsivystymo riziką, bet REZOLSTA ŽIV infekcijos neišgydo.

Kam jis vartojamas?

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunaviru / kobicistatu) gydomi suaugusieji ir vaikai, sveriantys ne mažiau kaip 40 kg, ir kurie yra užsikrėtę ŽIV (žr. šio lapelio skyriuje „Kaip vartoti REZOLSTA“).

REZOLSTA būtina vartoti kartu su kitais ŽIV gydyti skirtais vaistais. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA

REZOLSTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui, kobicistatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Alfuzozinas</i>	gydomas priešinės liaukos padidėjimas
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pvz., nenormalus širdies plakimas
<i>Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas</i>	traukuliams išvengti
<i>Astemizolas arba terfenadinas</i>	gydomi alergijos simptomai
<i>Kolchicinas</i> (jeigu yra inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų)	gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	vaistai nuo ŽIV
<i>Rifampicinas</i>	gydomos kai kurios infekcijos, pvz., tuberkuliozė
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas arba sertindolas</i>	gydomi psichikos sutrikimai
<i>Skalsių alkaloidai, pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergometrinas ir metilergonovinas</i>	gydomas migrenos tipo galvos skausmas
<i>Cisapridas</i>	gydomos tam tikros skrandžio būklės
<i>Jonažolės preparatai (Hypericum perforatum)</i>	vaistažolių preparatas, kuris vartojamas depresijai gydyti
<i>Elbasviras/grazopreviras</i>	hepatito C infekcijai gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	mažina cholesterolio koncentraciją
<i>Triazolamas arba geriamasis (per burną vartojamas) midazolamas</i>	padaeda užmigti ir (arba) slopina nerimą
<i>Sildenafilis</i>	gydomas širdies ir plaučių sutrikimas, vadinamas plautine arterine hipertenzija. Sildenafilis vartojamas ir kitų ligų gydymui. Žr. skyrių „Kiti vaistai ir REZOLSTA“
<i>Avanafilis</i>	gydomi erekcijos sutrikimai
<i>Tikagreloras</i>	padaeda sumažinti trombocitų kaupimąsi, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas
<i>Dapoksetinas</i>	gydoma priešlaikinė ejakuliacija
<i>Domperidonas</i>	gydomas pykinimas ir vėmimas

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti REZOLSTA.

Asmenys, vartojantys REZOLSTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems REZOLSTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

REZOLSTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms bėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei bet kurį iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

REZOLSTA vartojo nedaug 65 metų ir vyresnių žmonių. Jeigu Jūs priklausote šiai amžiaus grupei, pasitarkite su savo gydytoju, ar galite gydytis REZOLSTA.

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti REZOLSTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **sirgęs inkstų ligomis**. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins, ar gydyti Jus REZOLSTA.

- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. REZOLSTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kai kuriems pacientams, kuriems ŽIV infekcija yra progresavusi ir yra buvę neįprastų infekcijų dėl nusilpusios imuninės sistemos (oportunistinių infekcijų), netrukus po to, kai pradėdama gydyti ŽIV, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir **autoimuninių sutrikimų** (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojančioms sveikus kūno audiniams). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ir pėdų bei plintantį į liemenį, palpitacijas, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad Jums būtų suteiktas būtinas gydymas.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. REZOLSTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju). Tai labiau tikėtina dėl ilgalaikio ŽIV gydymo, sunkesnio imuninės sistemos pažeidimo, antsvorio ar nuo alkoholio arba kitų vaistų, vadinamų kortikosteroidais, vartojimo. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais, diegliais (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

REZOLSTA 800 mg/150 mg (darunaviro / kobicistato) negalima vartoti vaikams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg.

REZOLSTA taip pat tiekiamas 675 mg/150 mg tabletėmis su vagele, kurios skirtos 6 metų ir vyresniems vaikams, sveriantiems ne mažiau kaip 25 kg ir mažiau kaip 40 kg (žr. atskirą REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtų tablečių pakuotės lapelį).

Kiti vaistai ir REZOLSTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su REZOLSTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „**Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“.

REZOLSTA negali būti vartojamas kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurio sudėtyje yra stipriklio arba kitu antivirusiniu vaistu, kuris reikalauja sustiprinimo. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

REZOLSTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *bozentaną* (gydomos širdies ligos);
- *deksametazoną* (injekcinis) (kortikosteroidas);
- *efavirenzą, etraviriną, nevirapiną* (gydoma ŽIV infekcija);
- *rifapentiną, rifabutiną* (gydomos bakterinės infekcijos).

Jei vartojate REZOLSTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, karvedilolį, diltiazemą, dizopiramidą, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nikardipiną, nifedipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *apiksabaną, dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopidoogrelį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių);
- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. REZOLSTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį/drospironą*. REZOLSTA gali didinti drospirono sukeltą kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, fluvastatiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *ciklosporiną, everolimą, takrolimą, sirolimą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną, metadoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *perfenaziną, risperidoną, tiordaziną* (psichiatrinis vaistus);
- *klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą* (vaistus miego sutrikimui arba nerimui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (erekcijos sutrikimams arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamai plautinei arterinei hipertenzijai, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba REZOLSTA gydymasis ar šalutinis poveikis. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinį, stiprų ir trumpai veikiančią nuskausminamąjį preparatą, kuris vartojamas chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo tam tikrų širdies sutrikimų);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *klotrimazolą, flukonazolą, itrakonazolą, izavukonazolą, pozakonazolą* (vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų). *Vorikonazolą* galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *tadalafilį, sildenafilį, vardenafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertralį, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *kolchiciną* (podagrai arba šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti). Jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas žr. pastraipą „**Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“;

- *bozentaną* (vaistą padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą, kaip injekciją vartojamą midazolamą* (vaistus miego sutrikimui ir (arba) nerimui gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui gydyti).

Tai **nėra** išsamus vaistų sąrašas. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. REZOLSTA nėštumo metu moterims vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterims, jeigu jos vartoja REZOLSTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ar vairuoti negalima, jeigu, pavartojus REZOLSTA, juntamas galvos svaigimas.

REZOLSTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti REZOLSTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Turite vartoti REZOLSTA kiekvieną dieną kartu su maistu. REZOLSTA negali veikti tinkamai, jeigu vartojama be maisto. 30 minučių prieš REZOLSTA vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu.

- Nurykite visą tabletę užsigeriant gėrimu, pvz., vandeniu ar pienu. Jeigu Jums sunku nuryti REZOLSTA, apie tai pasakykite gydytojui. Tabletę galima padalyti, naudojant tabletės pjaustyklę. Padalijus tabletę, visą dozę (abi puses) reikia nedelsiant suvartoti, užsigeriant vandeniu ar pienu.
- Išgerkite kitus paskirtus vaistus nuo ŽIV, kurie vartojami kartu su REZOLSTA, kaip rekomendavo gydytojas.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas yra su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite užsukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę REZOLSTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti REZOLSTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 12 valandų**, išgerkite pamirštą tabletę nedelsiant. Visada vartokite su maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojus REZOLSTA vemiate

Jeigu nepraėjus **4 valandoms** po šio vaisto vartojimo vemiate, kuo greičiau su maistu suvartokite kitą REZOLSTA dozę. Jeigu vemiate praėjus **daugiau kaip 4 valandoms** po vaisto pavartojimo, tuomet kitos REZOLSTA dozės vartoti nereikia, kol ateis laikas vartoti kitą dozę pagal įprastą dozavimo režimą.

Jeigu Jums **neaišku**, ką reikia daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti REZOLSTA nepasitarę su gydytoju

Po to, kai gydymas buvo pradėtas, jo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję REZOLSTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui.

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti REZOLSTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Dažnas šalutinis poveikis vartojant REZOLSTA yra odos bėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Bėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos bėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomas. Dėl to atsiradus bėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą REZOLSTA.

Kitas reikšmingas sunkus šalutinis poveikis, stebėtas 1 iš 10 pacientų, buvo diabetas. Apie kasos uždegimą (pankreatitą) buvo pranešta ne daugiau nei 1 iš 100 pacientų.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas.
- Viduriavimas, pykinimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Alerginės reakcijos, tokios kaip niežulys.
- Sumažėjęs apetitas.

- Nenormalūs sapnai.
- Vėmimas, pilvo skausmas ar patinimas, virškinimo sutrikimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Raumenų skausmas.
- Nuovargis.
- Nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, pvz., kai kurių kepenų ar inkstų tyrimų. Šiuos rezultatus Jums paaiškins gydytojas.
- Silpnumas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Infekcijos arba autoimuninių sutrikimų simptomai (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas).
- Osteonekrozė (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju).
- Krūtų padidėjimas.
- Nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, pvz., kai kurių kasos tyrimų, padidėjusio cukraus kiekio kraujyje tyrimų, lipidų (riebalų) kiekio kraujyje tyrimų. Šiuos rezultatus Jums paaiškins gydytojas.
- Alerginės reakcijos, tokios kaip niežtinčios pūkšlės (dilgėlinė), sunkus odos ir kitų audinių patinimas (dažniausiai lūpų arba akių).
- Stiprus išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS (sunkus bėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų [baltųjų kraujo kūnelių rūšis] kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams).
- Darunaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas: išbėrimas gali tapti sunkiu ar pavojingu gyvybei:

- Išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi visame kūne.
- Raudonas išbėrimas su mažais pūlių pripildytais guzais, kurie gali išplisti visame kūne, kartais su karščiavimu.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso REZOLSTA, vaistams, skirtiems gydyti ŽIV. Tai yra:

- Raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REZOLSTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Po buteliuko pirmojo atidarymo praėjus 6 savaitėms, šio vaisto negalima vartoti.

REZOLSTA specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REZOLSTA sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra darunaviras ir kobicistatas. Kiekvienoje tabletėje yra 800 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.
- Pagalbinės medžiagos yra hipromeliozė, silikatinta mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, krospovidonas ir magnio stearatas. Tablečių dengiančioje plėvelėje yra polivinilo alkoholis – iš dalies hidrolizuotas, titano dioksidas (E171), polietilenglikolis (makrogolis), talkas, raudonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172).

REZOLSTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Plėvelė dengta rausvos spalvos ovali tabletė, kurios vienoje pusėje pažymėta „TG“, o kitoje – „800“. Plastiko buteliuke yra 30 tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

REZOLSTA 675 mg/150 mg plėvele dengtos tabletės darunaviras/kobicistatas (*darunavirum/cobicistatum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą (ar duodami savo vaikui), nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti (Jums ar Jūsų vaikui).
- Jeigu (Jums ar Jūsų vaikui) kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į (savo ar vaiko) gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums (arba Jūsų vaikui), todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų [ar Jūsų vaiko]).
- Jeigu (Jums ar Jūsų vaikui) pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į (savo ar vaiko) gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Šiame lapelyje pateikiama informacija Jums ar Jūsų vaikui, tačiau toliau rašysime tiesiog Jūs.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA
3. Kaip vartoti REZOLSTA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti REZOLSTA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra REZOLSTA ir kam jis vartojamas

Kas yra REZOLSTA?

REZOLSTA sudėtyje yra veikliųjų medžiagų darunavirio ir kobicistato.

Darunaviras priklauso vaistų nuo ŽIV grupei, kurie vadinami proteazės inhibitoriais, kurie veikia mažindami ŽIV kiekį Jūsų organizme iki labai žemo lygio. Jis vartojamas kartu su kobicistatu, kuris padidina darunavirio kiekį kraujyje.

Gydymas REZOLSTA pagerins Jūsų imunitinę sistemą (natūralią Jūsų organizmo gynybą) ir sumažins ligų, susijusių su ŽIV infekcija, išsivystymo riziką, bet REZOLSTA ŽIV infekcijos neišgydo.

Kam jis vartojamas?

REZOLSTA 675 mg/150 mg (darunavirio / kobicistato) gydomi 6 metų ir vyresni vaikai, sveriantys ne mažiau kaip 25 kg ir mažiau kaip 40 kg, ir kurie yra užsikrėtę ŽIV (žr. šio lapelio skyriuje „Kaip vartoti REZOLSTA“).

REZOLSTA būtina vartoti kartu su kitais ŽIV gydyti skirtais vaistais. Gydytojas aptars su Jumis, koks vaistų derinys Jums geriausias.

2. Kas žinotina prieš vartojant REZOLSTA

REZOLSTA vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** darunavirui, kobicistatui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu sergate **sunkia kepenų liga**. Jeigu Jums reikia informacijos apie Jūsų kepenų ligos sunkumą, kreipkitės į savo gydytoją. Tokiais atvejais gali prireikti atlikti papildomus tyrimus.

Pasakykite gydytojui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate, įskaitant per burną vartojamus, inhaliuojamus, leidžiamus ar tepamus ant odos.

Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų

Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, prašykite gydytojo pakeisti jį kitu.

Vaistas	Šio vaisto vartojimo tikslas
<i>Alfuzozinas</i>	gydomas priešinės liaukos padidėjimas
<i>Amjodaronas, bepridilis, dronedaronas, ivabradinas, chinidinas, ranolazinas</i>	gydomi tam tikri širdies sutrikimai, pvz., nenormalus širdies plakimas
<i>Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas</i>	traukuliams išvengti
<i>Astemizolas arba terfenadinas</i>	gydomi alergijos simptomai
<i>Kolchicinas</i> (jeigu yra inkstų ar kepenų veiklos sutrikimų)	gydoma podagra arba šeiminė Viduržemio jūros karštligė
<i>Lopinaviro/ritonaviro derinys</i>	vaistai nuo ŽIV
<i>Rifampicinas</i>	gydomos kai kurios infekcijos, pvz., tuberkuliozė
<i>Lurazidonas, pimozidas, kvetiapienas arba sertindolas</i>	gydomi psichikos sutrikimai
<i>Skalsių alkaloidai, pvz., ergotaminas, dihidroergotaminas, ergometrinas ir metilergonovinas</i>	gydomas migrenos tipo galvos skausmas
<i>Cisapridas</i>	gydomos tam tikros skrandžio būklės
<i>Jonažolės preparatai (Hypericum perforatum)</i>	vaistažolių preparatas, kuris vartojamas depresijai gydyti
<i>Elbasviras/grazopreviras</i>	hepatito C infekcijai gydyti
<i>Lovastatinas, simvastatinas ir lomitapidas</i>	mažina cholesterolio koncentraciją
<i>Triazolamas arba geriamasis (per burną vartojamas) midazolamas</i>	padaeda užmigti ir (arba) slopina nerimą
<i>Sildenafilis</i>	gydomas širdies ir plaučių sutrikimas, vadinamas plautine arterine hipertenzija. Sildenafilis vartojamas ir kitų ligų gydymui. Žr. skyrių „Kiti vaistai ir REZOLSTA“
<i>Avanafilis</i>	gydomi erekcijos sutrikimai
<i>Tikagreloras</i>	padaeda sumažinti trombocitų kaupimąsi, gydant pacientus, kuriems yra buvęs širdies priepuolis
<i>Naloksegolas</i>	gydomas opioidų sukeltas vidurių užkietėjimas
<i>Dapoksetinas</i>	gydoma priešlaikinė ejakuliacija
<i>Domperidonas</i>	gydomas pykinimas ir vėmimas

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti REZOLSTA.

Asmenys, vartojantys REZOLSTA, vis tiek gali susirgti kitomis infekcijomis ar kitomis ligomis, susijusiomis su ŽIV infekcija. Būtina palaikyti pastovų ryšį su savo gydytoju.

Asmenims, vartojantiems REZOLSTA, gali atsirasti odos bėrimas. Nedažnai bėrimas gali tapti sunkus ar gali lemti pavojų gyvybei. Jei tik atsiras bėrimas, prašome kreiptis į gydytoją.

REZOLSTA ir raltegravirą (ŽIV infekcijai gydyti) kartu vartojantiems žmonėms bėrimas (dažniausiai lengvas ar vidutinio sunkumo) gali pasireikšti dažniau nei bet kurį iš šių vaistų atskirai vartojantiems žmonėms.

Atkreipkite dėmesį į šiuos dalykus ir pasakykite gydytojui, ar Jūsų būklė su jais susijusi.

- Pasakykite gydytojui, jeigu esate sirgęs **kepenų ligomis**, įskaitant hepatito B ar C infekciją. Prieš sprendamas, ar galite vartoti REZOLSTA, gydytojas įvertins Jūsų kepenų ligos sunkumą.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **sirgęs inkstų ligomis**. Jūsų gydytojas atidžiai įvertins, ar gydyti Jus REZOLSTA.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **diabetu**. REZOLSTA gali didinti cukraus koncentraciją kraujyje.

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, pastebėję bet kokius **infekcijos simptomus** (pvz., limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas). Kai kuriems pacientams, kuriems ŽIV infekcija yra progresavusi ir yra buvę neįprastų infekcijų dėl nusilpusios imuninės sistemos (oportunistinių infekcijų), netrukus po to, kai pradėdama gydyti ŽIV, gali atsirasti uždegimo požymių ir simptomų dėl anksčiau buvusių infekcijų. Manoma, kad šie simptomai atsiranda dėl pagerėjusio organizmo imuninio atsako, įgalinančio organizmą kovoti su infekcija, kuri galėjo nepasireikšti jokiais aiškiais simptomais.
- Pradėjus vartoti vaistų ŽIV infekcijai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir **autoimuninių sutrikimų** (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti praėjus daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ir pėdų bei plintantį į liemenį, palpitacijas, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, kad Jums būtų suteiktas būtinas gydymas.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate **hemofilija**. REZOLSTA gali padidinti kraujavimo pavojų.
- Pasakykite gydytojui, jeigu esate **alergiškas sulfonamidams** (vaistams tam tikroms infekcijoms gydyti).
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jums atsiranda bet kokie **kaulų ir raumenų pažeidimo simptomai**. Kai kuriems gydomiems antiretrovirusinių vaistų deriniu pacientams gali išsivystyti kaulų liga, kuri vadinama osteonekroze (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju). Tai labiau tikėtina dėl ilgalaikio ŽIV gydymo, sunkesnio imuninės sistemos pažeidimo, antsvorio ar nuo alkoholio arba kitų vaistų, vadinamų kortikosteroidais, vartojimo. Osteonekrozė pasireiškia sąnarių sustingimu, skausmais, diegliais (ypač klubo, kelio ir peties) ir pasunkėjusiais judesiais. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų, praneškite savo gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 6 metų vaikams arba sveriantiems mažiau kaip 25 kg.

REZOLSTA taip pat yra tiekiamas 800 mg/150 mg tabletėmis paaugliams, sveriantiems mažiausiai 40 kg (žr. atskirą REZOLSTA 800 mg/150 mg plėvele dengtą tablečių lapelį).

Kiti vaistai ir REZOLSTA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Yra keletas vaistų, kurių **negalima vartoti kartu** su REZOLSTA. Jie yra išvardyti anksčiau pastraipoje „**Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“.

REZOLSTA negali būti vartojamas kartu su kitu antivirusiniu vaistu, kurio sudėtyje yra stipriklio arba kitu antivirusiniu vaistu, kuris reikalauja sustiprinimo. Kai kuriais atvejais gali tekti keisti kai kurių kitų vaistų dozes. Visada pasakykite gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų nuo ŽIV, ir laikykitės jo nurodymų dėl vaistų, kurie gali būti vartojami kartu.

REZOLSTA poveikis gali susilpnėti, jei vartojate kurį nors iš toliau išvardytų preparatų. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *bozentaną* (gydomos širdies ligos);
- *deksametazoną* (injekcinis) (kortikosteroidas);
- *efavirenzą, etraviriną, nevirapiną* (gydoma ŽIV infekcija);
- *rifapentiną, rifabutiną* (gydomos bakterinės infekcijos).

Jei vartojate REZOLSTA, gali pakisti kitų vaistų poveikis ir Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus. Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *amlodipiną, karvedilolį, diltiazemą, dizopiramidą, felodipiną, flekainidą, lidokainą, metoprololį, meksiletiną, nikardipiną, nifedipiną, propafenoną, timololį, verapamilį* (vaistus nuo širdies ligų), nes gali sustiprėti šių vaistų gydymasis ar šalutinis poveikis;

- *apiksabaną, dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, rivaroksabaną, varfariną, klopido­gre­lį* (vaistą, mažinantį kraujo krešėjimą), nes gali pasikeisti šio medikamento gydomasis ar šalutinis poveikis;
- *klonazepamą* (vaistą nuo priepuolių);
- hormoninius kontraceptikus, kurių sudėtyje yra estrogeno, ir pakaitinę hormonų terapiją. REZOLSTA gali mažinti hormoninių kontraceptikų veiksmingumą, todėl, norint išvengti nėštumo, rekomenduojama naudotis nehormoninės kontracepcijos metodais;
- *etinilestradiolį/drospironą*. REZOLSTA gali didinti drospirono sukkelto kalio koncentracijos padidėjimo riziką;
- *atorvastatiną, fluvastatiną, pitavastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną* (vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti). Dėl to gali padidėti raumenų pažeidimo pavojus. Jūsų gydytojas nustatys, kuris gydymo būdas cholesterolio koncentracijai mažinti Jums yra tinkamiausias;
- *ciklosporiną, everolimusą, takrolimusą, sirolimusą* (vaistus, silpninančius imuninę sistemą), nes gali sustiprėti šių vaistų gydomasis ar šalutinis poveikis;
- *kortikosteroidų, įskaitant betametazoną, budezonidą, flutikazoną, mometazoną, prednizoną, triamcinoloną*. Šie vaistai vartojami alergijų, astmos, uždegiminių žarnų ligų, uždegiminių odos, akių, sąnarių bei raumenų ir kitų uždegiminių ligų gydymui. Šie vaistai dažniausiai vartojami per burną, inhaliuojami, leidžiami injekcijos būdu arba tepami ant odos. Jeigu negali būti taikomos alternatyvos, minėtų vaistų turi būti vartojama tik atlikus medicininį įvertinimą ir Jūsų gydytojui atidžiai stebint, ar nepasireikš kortikosteroidų šalutinis poveikis;
- *buprenorfiną ar naloksoną, metadoną* (vaistus, kuriais gydoma priklausomybė nuo opijaus preparatų);
- *salmeterolį* (vaistą astmai gydyti);
- *artemeterą ir lumefantriną* (vaistų derinį maliarijai gydyti);
- *dazatinibą, irinotekaną, nilotinibą, vinblastiną, vinkristiną* (vaistus vėžiui gydyti);
- *perfenaziną, risperidoną, tioridaziną* (psichiatrinius vaistus);
- *klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą* (vaistus miego sutrikimui arba nerimui gydyti);
- *sildenafilį, tadalafilį, vardenafilį* (erekcijos sutrikimams arba širdies ir plaučių sutrikimui, vadinamai plautinei arterinei hipertenzijai, gydyti);
- *glekaprevirą / pibrentasvirą* (hepatito C infekcijai gydyti);
- *fezoterodiną, solifenaciną* (urologiniams sutrikimams gydyti).

Jūsų gydytojas gali paskirti atlikti papildomus kraujo tyrimus ir gali prireikti keisti kitų vaistų dozavimą, nes vartojant juos kartu, gali kisti jų arba REZOLSTA gydomasis ar šalutinis poveikis.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- *dabigatraną eteksilatą, edoksabaną, varfariną* (vaistų, mažinančių kraujo krešėjimą);
- *alfentanilį* (injekcinį, stiprų ir trumpai veikiančią nuskausminamąjį preparatą, kuris vartojamas chirurginių procedūrų metu);
- *digoksiną* (vaistą nuo tam tikrų širdies sutrikimų);
- *klaritromiciną* (antibiotiką);
- *klotrimazolą, flukonazolą, itra­konazolą, izavukonazolą, pozakonazolą* (vaistus nuo grybelių sukeltų infekcijų). *Vorikonazolą* galima vartoti tik po medicininio ištyrimo;
- *rifabutiną* (vaistą nuo bakterijų sukeltų infekcijų);
- *tadalafilį, sildenafilį, vardenafilį* (vaistus nuo erekcijos sutrikimo arba padidėjusio kraujospūdžio plaučių kraujagyslėse);
- *amitriptiliną, dezipraminą, imipraminą, nortriptiliną, paroksetiną, sertraliną, trazodoną* (vaistus depresijai ir nerimui gydyti);
- *maraviroką* (ŽIV infekcijai gydyti);
- *kolchiciną* (podagrai arba šeiminei Viduržemio jūros karštligei gydyti). Jeigu Jums yra inkstų ir (arba) kepenų funkcijos sutrikimas žr. pastraipą „**Nevartokite REZOLSTA su bet kuriuo iš toliau išvardytų vaistų**“;
- *bozentaną* (vaistą padidėjusiam kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse gydyti);
- *buspironą, klorazepatą, diazepamą, estazolamą, flurazepamą, zolpidemą, kaip injekciją vartojamą midazolamą* (vaistus miego sutrikimui ir (arba) nerimui gydyti);
- *metforminą* (2 tipo diabetui gydyti);
- *fentanilį, oksikodoną, tramadolį* (skausmui gydyti).

Tai **nėra** išsamus vaistų sąrašas. Pasakykite savo sveikatos priežiūros specialistui apie **visus** vaistus, kuriuos vartojate.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jei esate nėščia ar planuojate pastoti, nedelsdama pasakykite gydytojui. REZOLSTA nėštumo metu moterims vartoti negalima.

Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, moterys, jeigu jos vartoja REZOLSTA, žindyti neturėtų.

Žindyti nerekomenduojama ŽIV užsikrėtusioms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite kuo greičiau pasitarti su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mechanizmų valdyti ar vairuoti negalima, jeigu, pavartojus REZOLSTA, juntamas galvos svaigimas.

REZOLSTA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti REZOLSTA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Turite vartoti REZOLSTA kiekvieną dieną kartu su maistu. REZOLSTA negali veikti tinkamai, jeigu vartojama be maisto. 30 minučių prieš REZOLSTA vartojimą turite pavalgyti ar užkąsti. Kokį maistą valgyti, nėra svarbu.

- Nurykite visą tabletę užsigeriant gėrimu, pvz., vandeniu ar pienu. Jeigu Jums sunku nuryti REZOLSTA, apie tai pasakykite gydytojui. Tabletę su vagele galima padalyti į 2 dalis perlaužiant rankomis. Vagelė yra skirta tik tabletei perlaužti. Padalijus tabletę, visą dozę (abi puses) reikia nedelsiant praryti, kad būtų suvartota pilna dozė.
- Išgerkite kitus paskirtus vaistus nuo ŽIV, kurie vartojami kartu su REZOLSTA, kaip rekomendavo gydytojas.

Vaikų sunkiai atidaromo dangtelio nuėmimas



Plastiko buteliukas yra su vaikų sunkiai atidaromu dangteliu, kurį reikia atsukti taip:

- Paspauskite už sukamąjį plastiko dangtelį ir sukite jį prieš laikrodžio rodyklę.
- Nuimkite atsuktą dangtelį.

Ką daryti pavartojus per didelę REZOLSTA dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti REZOLSTA

Jei tai pastebėjote **ne vėliau kaip po 12 valandų**, išgerkite pamirštą tabletę nedelsiant. Visada vartokite su maistu. Jei prisiminėte **po 12 valandų**, praleiskite užmirštąją dozę, o kitą gerkite įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu pavartojus REZOLSTA vemiate

Jeigu nepraėjus **4 valandoms** po šio vaisto vartojimo vemiate, kuo greičiau su maistu suvartokite kitą REZOLSTA dozę. Jeigu vemiate praėjus **daugiau kaip 4 valandoms** po vaisto pavartojimo, tuomet kitos REZOLSTA dozės vartoti nereikia, kol ateis laikas vartoti kitą dozę pagal įprastą dozavimo režimą.

Jeigu Jums **neaišku**, ką reikia daryti praleidus dozę ar vemiant, kreipkitės į gydytoją.

Nenustokite vartoti REZOLSTA nepasitarę su gydytoju

Po to, kai gydymas buvo pradėtas, jo nutraukti be gydytojo nurodymo negalima.

Vaistai nuo ŽIV infekcijos gali padėti geriau jaustis. Net pasijutę geriau, nesiliaukite vartoję REZOLSTA. Pirmiau pasitarkite su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pasireiškia bet kuris nurodytas šalutinis poveikis, apie tai pasakykite gydytojui.

Buvo pranešta apie kepenų sutrikimus, kurie kartais gali būti sunkūs. Jūsų gydytojas turės atlikti kraujo tyrimus prieš Jums pradedant vartoti REZOLSTA. Jeigu Jums yra lėtinė hepatito B ar C infekcija, Jūsų gydytojas turės Jums dažniau atlikti kraujo tyrimus, nes gali padidėti kepenų sutrikimų atsiradimo rizika. Pasakykite savo gydytojui apie kepenų sutrikimų požymius ir simptomus. Tai gali būti Jūsų odos ar akių baltymo pageltimas, tamsus (arbatos spalvos) šlapimas, blyški išmatų spalva, pykinimas, vėmimas, apetito nebuvimas arba skausmas, diegliai arba skausmas ir diskomfortas dešinėje pusėje žemiau šonkaulių.

Dažnas šalutinis poveikis vartojant REZOLSTA yra odos bėrimas (pasireiškia dažniau vaistą vartojant kartu su raltegraviru), niežulys. Bėrimas paprastai būna lengvas arba vidutinio sunkumo. Odos bėrimas taip pat gali būti retai pasitaikančios sunkios būklės simptomas. Dėl to atsiradus bėrimui, reikia pranešti savo gydytojui, kuris paaiškins, ką reikia daryti, ir ar reikia nutraukti gydymą REZOLSTA.

Kitas reikšmingas sunkus šalutinis poveikis, stebėtas 1 iš 10 pacientų, buvo diabetas. Apie kasos uždegimą (pankreatitą) buvo pranešta ne daugiau nei 1 iš 100 pacientų.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Galvos skausmas.
- Viduriavimas, pykinimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Alerginės reakcijos, tokios kaip niežulys.
- Sumažėjęs apetitas.
- Nenormalūs sapnai.
- Vėmimas, pilvo skausmas ar patinimas, virškinimo sutrikimas, dujų susikaupimas virškinimo trakte.
- Raumenų skausmas.
- Nuovargis.

- Nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, pvz., kai kurių kepenų ar inkstų tyrimų. Šiuos rezultatus Jums paaiškins gydytojas.
- Silpnumas.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Infekcijos arba autoimuninių sutrikimų simptomai (imuniteto atsistatymo uždegiminis sindromas).
- Osteonekrozė (kaulinio audinio žuvimas dėl sutrikusio kaulų aprūpinimo krauju).
- Krūtų padidėjimas.
- Nenormalūs kraujo tyrimų rezultatai, pvz., kai kurių kasos tyrimų, padidėjusio cukraus kiekio kraujyje tyrimų, lipidų (riebalų) kiekio kraujyje tyrimų. Šiuos rezultatus Jums paaiškins gydytojas.
- Alerginės reakcijos, tokios kaip niežtinčios pūkslės (dilgėlinė), sunkus odos ir kitų audinių patinimas (dažniausiai lūpų arba akių).
- Stiprus išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi, ypač apie burną, nosį, akis ir lytinius organus.

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Reakcija, kuri vadinama DRESS (sunkus bėrimas, kuris gali būti susijęs su karščiavimu, nuovargiu, veido ar limfmazgių patinimu, eozinofilų [baltųjų kraujo kūnelių rūšis] kiekio padidėjimu, poveikiu kepenims, inkstams ir plaučiams).
- Daronaviro kristalai inkstuose, sukeliantys inkstų ligą.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas: išbėrimas gali tapti sunkiu ar pavojingu gyvybei:

- Išbėrimas su pūslėmis ir odos lupimusi visame kūne.
- Raudonas išbėrimas su mažais pūlių pripildytais guzais, kurie gali išplisti visame kūne, kartais su karščiavimu.

Kai kuris šalutinis poveikis būdingas tos pačios grupės, kuriai priklauso REZOLSTA, vaistams, skirtiems gydyti ŽIV. Tai yra:

- Raumenų skausmas, jautrumas ar silpnumas. Retais atvejais šie raumenų sutrikimai buvo sunkūs.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti REZOLSTA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Pirmą kartą atidarius buteliuką, šio vaisto negalima vartoti ilgiau kaip 8 savaites.

REZOLSTA specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

REZOLSTA sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra darunaviras ir kobicistatas. Kiekvienoje tabletėje yra 675 mg darunaviro (etanolato pavidalu) ir 150 mg kobicistato.
- Pagalbinės medžiagos yra koloidinis silicio dioksidas, mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska ir magnio stearatas. Tabletę dengiančioje plėvelėje yra geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172), polietilenglikolis (makrogolis), polivinilo alkoholis (iš dalies hidrolizuotas), talkas ir titano dioksidas (E171).

REZOLSTA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Žalios arba tamsiai žalios spalvos ovali plėvelė dengta tabletė su vagele, kurios vienoje pusėje pažymėta „675“, o kitoje – „TG“.

Plastiko buteliuke yra 30 tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

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 ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.