

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZOLSTA 800 mg/150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (darunavir) (като етанолат) и 150 mg кобицистат (cobicistat).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова овална таблетка с размери 23 mm x 11,5 mm, с вдлъбнато релефно означение "800" от едната страна и "TG" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

REZOLSTA е показан, в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти, за лечение на инфекция, причинена от човешкия имунодефицитен вирус-1 (HIV-1) при възрастни пациенти и юноши (на възраст 12 и повече години, с тегло най-малко 40 kg).

Използването на REZOLSTA трябва да се ръководи от генотипно изследване (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от медицински специалист с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Препоръчителната схема на прилагане при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg е една таблетка, приемана веднъж дневно с храна.

Пациенти, на които не е прилагана антиретровирусна терапия (antiretroviral therapy, ART)

Препоръчителната схема на прилагане е една филмирана таблетка REZOLSTA веднъж дневно, приемана с храна.

Пациенти, на които е прилагана ART

Една филмирана таблетка REZOLSTA веднъж дневно, приемана с храна, може да се прилага при пациенти с предишна експозиция на антиретровирусни лекарствени продукти, но без мутации, свързани с резистентност към дарунавир (darunavir resistance associated mutations, DRV-RAMs)* и с плазмени нива на HIV-1 РНК < 100 000 копия/ml и брой на CD4+ клетките ≥ 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.1).

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

При всички други пациенти, на които е прилагана ART или не е налично изследване за HIV-1 генотип, използването на REZOLSTA не е подходящо и трябва да се използва друга антиретровирусна схема. Направете справка с кратката характеристика на други антиретровирусни лекарствени продукти за информация относно дозирането.

Съвет при пропуснати дози

Ако REZOLSTA е пропусната в рамките на 12 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат възможно най-скоро предписаната доза REZOLSTA с храна. Ако са изминали повече от 12 часа след обичайното време за прием, пропуснатата доза не трябва да се приема и пациентът трябва да продължи по обичайната схема на приложение.

Ако пациентът повърне в рамките на 4 часа след приема на лекарството, възможно най-скоро трябва да приеме друга доза REZOLSTA с храна. Ако пациентът повърне след повече от 4 часа след приема на лекарството, не трябва да приема друга доза REZOLSTA до следващото обичайно планирано време.

Специални популации

Старческа възраст

При тази популация е налична ограничена информация и затова REZOLSTA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти над 65-годишна възраст (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Няма налични фармакокинетични данни относно използването на REZOLSTA при пациенти с чернодробно увреждане.

Дарунавир и кобицистат се метаболизират чрез чернодробната система. Отделни проучвания с дарунавир/ритонавир и кобицистат дават основание да се предположи, че не се налага корекция на дозата при пациенти с леко (клас А по класификацията на Child-Pugh) или умерено (клас В по класификацията на Child-Pugh) чернодробно увреждане, обаче, REZOLSTA трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Няма налични данни относно употребата на дарунавир или кобицистат при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Тежкото чернодробно увреждане може да доведе до повишаване на експозицията на дарунавир и/или кобицистат и до влошаване на профила на безопасност. Следователно REZOLSTA не трябва да се използва при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по класификацията на Child-Pugh) (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Лечение с REZOLSTA не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, ако за някой от прилаганите едновременно лекарствени продукти (напр. емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил (като фумарат, фосфат или сукцинат) или адефовир дипивоксил) се налага корекция на дозата на базата на креатининовия клирънс (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Въз основа на много ограниченото бъбречно елиминиране на кобицистат и дарунавир не се изискват специални предпазни мерки или адаптиране на дозата на REZOLSTA при пациенти с бъбречно увреждане. Дарунавир, кобицистат или в комбинация не са проучвани при пациенти на диализа, и затова не може да се направи препоръка за тези пациенти (вж. точка 5.2).

За повече информация вижте кратката характеристика на продукта за кобицистат.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на REZOLSTA при педиатрични пациенти на възраст от 3 до 11 години или пациенти с тегло < 40 kg все още не са установени (вж. точки 4.4 и 5.3). Липсват данни. REZOLSTA не трябва да се прилага при педиатрични пациенти под 3-годишна възраст поради съображения за безопасност (вж. точки 4.4 и 5.3).

Бременност и след раждане

Лечението с REZOLSTA по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точки 4.4 и 5.2). Затова терапия с REZOLSTA не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с REZOLSTA, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.4 и 4.6). Дарунавир/ритонавир може да се счита за алтернатива.

Начин на приложение

Перорално приложение

За да се гарантира прилагане на цялата доза дарунавир и кобицистат, таблетката трябва да се погълща цяла. При пациентите, които не могат да глътнат цяла таблетка, REZOLSTA може да се раздели на две части с помощта на резец за таблетки, като цялата доза трябва да се приеме веднага след разделянето.

Пациентите трябва да се инструктират да приемат REZOLSTA до 30 минути след като приключат с храненето (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по класификацията на Child-Pugh).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти поради възможността за загуба на терапевтичен ефект (вж. точка 4.5):

- карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин
- рифампицин
- лопинавир/ритонавир
- жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Едновременното приложение със следните лекарствени продукти поради възможността за сериозни и/или животозастрашаващи нежелани реакции (вж. точка 4.5):

- алфузозин
- амиодарон, бепридил, дронедазон, ивабрадин, хинидин, ранолазин
- астемизол, терфенадин
- колхицин, когато се използва при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5)
- рифампицин
- производни на моравото рогче (напр. дихидроерготамин, ергометрин, ерготамин, метилергоновин)
- цизаприд
- дапоксетин
- домперидон
- налоксегол
- луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (вж. точка 4.5)
- елбасвир/гразопревир
- триазолам, мидазолам, приложен перорално (за предпазните мерки при парентерално приложение на мидазолам, вж. точка 4.5)
- силденафил - когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония, аванафил
- симвастатин, ловастатин и ломитапид (вж. точка 4.5)
- дабигатран, тикагрелор.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи.

Трябва да се вземат предпазни мерки в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Препоръчва се редовно оценяване на вирусологичния отговор. В случай на липса или загуба на вирусологичен отговор трябва да се извърши изследване за резистентност.

Дарунавир се свързва предимно с α_1 -кисел гликопротеин. Това свързване с протеина е зависимо от концентрацията, показателно за насищане на връзката. Затова не може да се изключи протеиново изместване от лекарствени продукти, които се свързват във висока степен с α_1 -киселия гликопротеин (вж. точка 4.5).

Пациенти, на които е прилагана ART

REZOLSTA не трябва да се използва при пациенти с предходно лечение, с една или повече DRV-RAMs или с HIV-1 РНК $\geq 100\ 000$ копия/ml или брой на CD4+ клетките < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точка 4.2).

Комбинации с оптимизирани основни схеми (optimized background regimen, OBR), различни от ≥ 2 нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI), не са проучени в тази популация. Няма достатъчно налични данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от B (вж. точка 5.1).

Бременност

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на втория и третия триместър води до ниска експозиция на дарунавир с намаляване нивата на C_{min} с около 90% (вж. точка 5.2). Нивото на кобицистат намалява и е възможно да не бъде постигнато достатъчно потенциране. Значително понижаваната експозиция на дарунавир може да доведе до вирусологичен неуспех и повишен риск от предаване на HIV инфекцията от майката на детето. Затова терапия с REZOLSTA не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с REZOLSTA, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.6). Дарунавир, приложен с ниска доза ритонавир, може да се счита за алтернатива.

Старческа възраст

Тъй като за употребата на REZOLSTA при пациенти на възраст 65 години и повече е налична ограничена информация, се изисква повишено внимание, като трябва да се има предвид по-голямата честота на понижена чернодробна функция и съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точки 4.2 и 5.2).

Тежки кожни реакции

В хода на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир (N=3 063) при 0,4% от пациентите се съобщава за тежки кожни реакции, които може да са придружени с треска и/или повишаване на стойностите на трансаминазите. В редки случаи ($< 0,1\%$) се съобщава за лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) и синдром на Stevens-Johnson, а по време на постмаркетинговия опит се съобщава за токсична епидермална некролиза и остра генерализирана екзантемна пустулоза. Лечението с REZOLSTA трябва да бъде незабавно преустановено, в случай че се появят признаци или симптоми на тежки кожни реакции. Те може да включват, но без да се ограничават до: тежък обрив или обрив, придружен с треска, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, лезии в устната кухина, конюнктивит, хепатит и/или еозинофилия.

Обриви се появяват по-често при пациенти, на които е прилагано лечение и които получават терапевтични схеми, съдържащи дарунавир/ритонавир + ралтегравир, в сравнение с пациенти,

получаващи дарунавир/ритонавир без ралтегравир или ралтегравир без дарунавир/ритонавир (вж. точка 4.8).

Алергия към сулфонамиди

Дарунавир съдържа сулфонамидна група. REZOLSTA трябва да се използва внимателно при пациенти с известна алергия към сулфонамиди.

Хепатотоксичност

При употребата на дарунавир/ритонавир се съобщава за случаи на лекарствено индуциран хепатит (например остър хепатит, цитолитичен хепатит). В хода на програмата за клинично разработване (N=3 063) при 0,5% от пациентите, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия с дарунавир/ритонавир, се съобщава за случаи на хепатит. При пациенти с предварително съществуваща чернодробна дисфункция, включително и хроничен активен хепатит В или С, има повишен риск от нарушена чернодробна функция, в това число тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, прочетете съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Преди започване на терапия с REZOLSTA трябва да се проведат подходящи лабораторни изследвания и пациентите трябва да се проследяват по време на лечението. Трябва да се предвиди засилено проследяване на стойностите на AST/ALT, при пациенти с установен хроничен хепатит, цироза или при пациенти, чиито стойности на трансaminaзите са завишени преди лечението, особено през първите няколко месеца от лечението с REZOLSTA.

Ако има данни за поява на ново или влошаване на съществуващо чернодробно заболяване (включително клинично значимо повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или симптоми като умора, анорексия, гадене, жълтеница, тъмна урина, болезненост на черния дроб, хепатомегалия) при пациенти, лекувани с REZOLSTA, трябва да се вземе своевременно решение за прекъсване или прекратяване на лечението.

Пациенти със съпътстващи заболявания

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на REZOLSTA, дарунавир или кобицистат не са установени при пациенти с тежки подлежащи чернодробни нарушения. Следователно REZOLSTA е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Поради повишаването на плазмените концентрации на несвързания дарунавир, REZOLSTA трябва да се използва внимателно при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2, 4.3 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на потискане на тубулната секреция на креатинина. Този ефект върху серумния креатинин, водещ до понижаване на изчисления креатининов клирънс, трябва да се има предвид, когато REZOLSTA се прилага при пациенти, при които изчисленият креатининов клирънс се използва като насока за лечението, включително за адаптиране на дозите на едновременно прилагани лекарствени продукти. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта за кобицистат.

Лечение с REZOLSTA не трябва да се започва при пациенти с креатининов клирънс под 70 ml/min, когато се прилага едновременно с едно или повече средства, изскващи корекция на дозата на базата на креатининовия клирънс (напр. емтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксил (като fumarat, фосфат или сукцинат) или адефовир дипивоксил) (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Няма специални предупреждения или необходимост от адаптиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като дарунавир и кобицистат се свързват във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е те да бъдат отстранени в значителна степен при хемодиализа или перитонеална диализа (вж. точки 4.2 и 5.2).

В момента няма достатъчно данни, за да се установи дали едновременното приложение на тенофовир дизопроксил и кобицистат се свързва с по-голям риск от бъбречни нежелани реакции в сравнение със схеми, които включват тенофовир дизопроксил без кобицистат.

Пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза при пациенти с хемофилия тип А и тип В и лекувани с HIV протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При повече от половината от съобщаваните случаи лечението с HIV протеазни инхибитори е продължено или е започнато отново, ако е било прекъснато. Предполага се съществуването на причинно-следствена връзка, въпреки че механизъмът на действие не е изяснен. Затова пациентите с хемофилия, трябва да бъдат предупреждени за вероятността от увеличено кървене.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се смята за многофакторна (включително употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесната маса), случаи на остеонекроза са съобщавани особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Пациентите трябва да се посъветват да потърсят лекарска консултация, ако изпитват ставни болки, скованост на ставите или затруднения при движение.

Възпалителен синдром при имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

При инфектирани с HIV пациенти с тежка имунна недостатъчност към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да доведе до сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено, подобни реакции са наблюдавани в рамките на първите седмици или месеци след началото на комбинирана антиретровирусна терапия. Съответни примери са ретинит, причинен от цитомегаловирус, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* (по-рано известна като *Pneumocystis carinii*). Всички възпалителни симптоми трябва да бъдат оценени и, ако е необходимо, да бъде назначено лечение. В допълнение, реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер е наблюдавано в клинични проучвания с дарунавир, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир.

В условията на имунно възстановяване се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит); обаче, съобщеното време до настъпването им е по-променливо и тези събития може да се развият много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.8).

Взаимодействие с лекарствени продукти

Животозастрашаващи и летални лекарствени взаимодействия се съобщават при пациенти, лекувани с колхицин и силни инхибитори на CYP3A и P-гликопротеин (P-gp) (вж. точка 4.5).

REZOLSTA не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, за което е необходим фармакокинетичен енхансер, тъй като не са установени препоръки за дозировката в такава комбинация. REZOLSTA не трябва да се използва едновременно с продукти, съдържащи ритонавир или схеми, съдържащи ритонавир или кобицистат.

За разлика от ритонавир, кобицистат не е индуктор на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или UGT1A1. При преминаване от ритонавир като фармакокинетичен енхансер на кобицистат е необходимо повишено внимание през първите две седмици на лечение с REZOLSTA, особено ако дозите на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти са били титрирани или адаптирани по време на употребата на ритонавир като фармакокинетичен енхансер.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на REZOLSTA при педиатрични пациенти (на възраст от 3 до 11 години). REZOLSTA не трябва да се прилага при педиатрични пациенти под 3-годишна възраст (вж. точки 4.2 и 5.3).

REZOLSTA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като REZOLSTA съдържа дарунавир и кобицистат, взаимодействия, които са установени с дарунавир (в комбинация с кобицистат или с ниска доза ритонавир) или с кобицистат, определят взаимодействията, които може да възникнат при употребата на REZOLSTA. Проучванията за взаимодействията с дарунавир/кобицистат, дарунавир/ритонавир и с кобицистат са провеждани само при възрастни.

Лекарствени продукти, които може да се повлияят от дарунавир/кобицистат

Дарунавир е инхибитор на CYP3A, слаб инхибитор на CYP2D6 и инхибитор на P-gp. Кобицистат е инхибитор на механизъм, базиран на CYP3A, и слаб инхибитор на CYP2D6. Кобицистат инхибира транспортерите P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 и OATP1B3. Едновременното приложение на кобицистат с лекарствени продукти, които са субстрати на тези транспортери, може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на едновременно прилаганите лекарствени продукти. Не се очаква кобицистат да инхибира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 или CYP2C19. Не се очаква кобицистат да индуцира CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, или P-gp (MDR1). Едновременното приложение на дарунавир/кобицистат и лекарствени продукти, метаболизирани основно от CYP3A, може да доведе до повишена системна експозиция на тези лекарствени продукти, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежелани реакции.

Следователно REZOLSTA не трябва да се прилага в комбинация с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и за които увеличената системна експозиция е свързана със сериозни и/или животозастрашаващи събития (тесен терапевтичен индекс) (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на REZOLSTA с лекарствени продукти, които имат активен(и) метаболит(и), образуван(и) чрез CYP3A, може да доведе до понижени плазмени концентрации на тези активни метаболити, което може да доведе до загуба на терапевтичния им ефект. Тези взаимодействия са описани в таблицата на взаимодействията по-долу.

Лекарствени продукти, които повлияват експозицията на дарунавир/ кобицистат

Дарунавир и кобицистат се метаболизират от CYP3A. Очаква се, лекарствените продукти, които индуцират активността на CYP3A, да увеличат клирънса на дарунавир и кобицистат, което води до по-ниски плазмени концентрации на дарунавир и кобицистат (напр. ефавиренц, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин, рифапентин, рифабутин, жълт кантарион) (вж. точка 4.3 и таблицата на взаимодействията по-долу).

Едновременното приложение на REZOLSTA с други лекарствени продукти, които инхибират CYP3A, може да намали клирънса на дарунавир и кобицистат, което може да доведе до повишени плазмени концентрации на дарунавир и кобицистат (напр. азолови антимикотици като клотримазол). Тези взаимодействия са описани в таблицата за взаимодействията по-долу.

REZOLSTA не трябва да се използва едновременно с продукти или схеми, съдържащи ритонавир или кобицистат. REZOLSTA не трябва да се използва в комбинация с отделните компоненти на REZOLSTA (дарунавир или кобицистат). REZOLSTA не трябва да се използва в комбинация с друго антиретровирусно средство, за което е необходим фармакокинетичен енхансер, тъй като не са установени препоръки за дозировката в такава комбинация.

Таблица на взаимодействията

В таблицата по-долу са изброени очакваните взаимодействия между REZOLSTA и антиретровирусни и не-антиретровирусни лекарствени продукти, които се основават на установените взаимодействия с дарунавир/ритонавир, дарунавир/кобицистат и с кобицистат.

Профилът на взаимодействие на дарунавир зависи от това дали ритонавир или кобицистат се използват като фармакокинетичен енхансер, следователно може да има различни препоръки за използването на дарунавир със съпътстващото лекарство. В таблицата по-долу е посочено, когато препоръките за REZOLSTA се различават от тези за дарунавир, потенциран с ниска доза ритонавир. Направете справка с кратката характеристика на продукта за PREZISTA за допълнителна информация.

Списъкът с примери на взаимодействия от типа лекарство-лекарство по-долу не е изчерпателен и следователно трябва да се направи справка с продуктовата информация на всички лекарствени продукти, които се прилагат едновременно с REZOLSTA, за информация, свързана с пътя на метаболизиране, пътищата на взаимодействие, потенциалните рискове и специфичните действия, които трябва да се предприемат по отношение на едновременното приложение.

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИ ДОЗИ		
Лекарствени продукти по терапевтични групи	Лекарствено взаимодействие	Препоръки относно едновременно приложение
HIV АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА		
<i>Интегразни инхибитори</i>		
Долутегравир	Въз основа на теоретични съображения не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на REZOLSTA.	REZOLSTA и долутегравир може да се използват без адаптиране на дозата.
Ралтегравир	Някои клинични проучвания показват, че ралтегравир може да доведе до умерено намаление в плазмената концентрация на дарунавир.	Понастоящем ефектът на ралтегравир върху плазмените концентрации на дарунавир не изглежда да е клинично значим; REZOLSTA и ралтегравир може да се използват без адаптиране на дозата.

Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI) на HIV		
Диданозин 400 mg веднъж дневно	Въз основа на теоретични съображения не се очаква механистично взаимодействие.	REZOLSTA и диданозин може да се използват без адаптиране на дозата. Когато диданозин се прилага едновременно с REZOLSTA, диданозин се прилага на празен стомах, като трябва да се приложи 1 час преди или 2 часа след приема на REZOLSTA (който се прилага с храна).
Тенофовир дизопроксил* *проучването е проведено с тенофовир дизопроксил фумарат	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тенофовир. (инхибиране на Р-гликопротеин)	REZOLSTA и тенофовир дизопроксил може да се използват без адаптиране на дозата. При прием на REZOLSTA в комбинация с тенофовир дизопроксил може да е необходимо проследяване на бъбречната функция, особено при пациенти с подлежащо системно или бъбречно заболяване, или при пациенти приемащи нефротоксични средства.
Емтрицитабин/тенофовир алафенамид	Тенофовир алафенамид ↔ Тенофовир↑	Препоръчителната доза на емтрицитабин/тенофовир алафенамид е 200/10 mg веднъж дневно, когато се използва с REZOLSTA.
Абакавир Емтрицитабин Ламивудин Ставудин Зидовудин	Поради различните пътища за елиминиране на другите NRTI (емтрицитабин, ламивудин, ставудин и зидовудин), които се екскретират предимно чрез бъбреците и абакавир, чийто метаболизъм не е медиран от CYP, не се очакват взаимодействия при тези лекарствени вещества и REZOLSTA.	REZOLSTA може да се прилага с тези NRTI без адаптиране на дозата.
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) на HIV		
Ефавиренц	Въз основа на теоретични съображения се очаква ефавиренц да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A)	Едновременното приложение на REZOLSTA и ефавиренц не се препоръчва. Тази препоръка е различна за дарунавир, потенциран с ритонавир. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на дарунавир за повече подробности.

Етравирин	Въз основа на теоретични съображения се очаква етравирин да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A)	Едновременното приложение на REZOLSTA и етравирин не се препоръчва. Тази препоръка е различна за дарунавир, потенциран с ритонавир. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на дарунавир за повече подробности.
Невирапин	Въз основа на теоретични съображения се очаква невирапин да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат, (индуциране на CYP3A). Очаква се REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на невирапин. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение на REZOLSTA и невирапин не се препоръчва. Тази препоръка е различна за дарунавир, потенциран с ритонавир. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на дарунавир за повече подробности.
Рилпивирин	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на рилпивирин. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение на REZOLSTA и рилпивирин може да се използва без адаптиране на дозата, тъй като очакваното повишение в концентрациите на рилпивирин не се счита за клинично значимо.
CCR5 АНТАГОНИСТИ		
Маравирук 150 mg два пъти дневно	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на маравирук. (инхибиране на CYP3A)	Препоръчителната доза маравирук е 150 mg два пъти дневно, когато се прилага едновременно с REZOLSTA. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта на маравирук.
α1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Алфузозин	Въз основа на теоретични съображения, се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на алфузозин. (CYP3A инхибиране)	Едновременното приложение на REZOLSTA и алфузозин е противопоказано (вж. точка 4.3).
АНЕСТЕТИЦИ		
Алфентанил	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на алфентанил.	Съпътстващото приложение с REZOLSTA може да наложи намаляване на дозата на алфентанил и изисква проследяване за рискове от продължителна или забавена респираторна депресия.
АНТИАЦИДНИ СРЕДСТВА		
Алуминиев/магнезиев хидроксид Калциев карбонат	Въз основа на теоретични съображения не се очаква механистично взаимодействие.	REZOLSTA и антиацидни средства могат да се прилагат съпътстващо, без адаптиране на дозата.

АНТИСТЕНОКАРДНИ/АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
<p>Дизопирамид Флекаинид Лидокаин (за системно приложение) Мексилетин Пропафенон</p> <p>Амиодарон Бепридил Дронедарон Ивабрадин Хинидин Ранолазин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези антиаритмични средства. (инхибиране на CYP3A и/или CYP2D6)</p>	<p>Когато тези антиаритмични средства се прилагат едновременно с REZOLSTA, се препоръчва повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации, ако е възможно.</p> <p>Едновременното приложение на амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин или ранолазин и REZOLSTA е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
<p>Дигоксин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на дигоксин. (инхибиране на Р-гликопротеин)</p>	<p>Препоръчително е първоначално да се прилага възможно най-ниската доза дигоксин при пациенти на REZOLSTA. Дозата на дигоксин трябва да бъде внимателно титрирана до постигане на желания клиничен ефект и при оценка на цялостното клинично състояние на пациента.</p>
АНТИБИОТИЦИ		
<p>Кларитромицин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква кларитромицин да повиши плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (инхибиране на CYP3A) Концентрациите на кларитромицин може да се повишат при едновременно приложение с REZOLSTA. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Трябва да се внимава, когато кларитромицин се комбинира с REZOLSTA.</p> <p>При пациенти с бъбречно увреждане трябва да се направи справка относно препоръчителната доза с кратката характеристика на продукта за кларитромицин.</p>
АНТИКОАГУЛАНТИ/ИНХИБИТОРИ НА ТРОМБОЦИТНАТА АГРЕГАЦИЯ		
<p>Апиксабан Едоксабан Ривороксабан</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на REZOLSTA с тези антикоагуланти може да повиши концентрациите им, което може да доведе до повишен риск от кървене. (инхибиране на CYP3A и/или Р-гликопротеин)</p>	<p>Едновременното приложение на REZOLSTA и тези антикоагуланти не се препоръчва.</p>

Дабигатран Тикагрелор	Въз основа на теоретични съображения едновременното приложение на REZOLSTA с дабигатран или тикагрелор може да повиши концентрациите на антикоагуланта. (инхибиране на CYP3A и/или P-гликопротеин)	Съпътстващо приложение на REZOLSTA с дабигатран или тикагрелор е противопоказано.
Клопидогрел	Въз основа на теоретични съображения, едновременното приложение на REZOLSTA с клопидогрел се очаква да понижи плазмената концентрация на активния метаболит на клопидогрел, което може да намали антитромбоцитната му активност.	Едновременното приложение на REZOLSTA и клопидогрел не се препоръчва. Препоръчва се употреба на други инхибитори на тромбоцитната агрегация, които не се повлияват от CYP инхибиране или индукция (напр. прасугрел) (вж. точка 4.3).
Варфарин	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повлияе плазмените концентрации на варфарин.	Препоръчва се международното нормализирано съотношение (INR) да се проследява, когато варфарин се комбинира с REZOLSTA.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Въз основа на теоретични съображения се очаква тези антиконвулсанти да понижат плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A).	Едновременното приложение на REZOLSTA и тези антиконвулсанти е противопоказано (вж. точка 4.3).
Клоназепам	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши концентрациите на клонзепам (инхибиране на CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване, когато REZOLSTA се прилага едновременно с клонзепам.
АНТИДЕПРЕСАНТИ		
Растителни добавки Жълт кантарион	Въз основа на теоретични съображения се очаква жълтият кантарион да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A).	Едновременното приложение на жълт кантарион и REZOLSTA е противопоказано (вж. точка 4.3).

Пароксетин Сертралин	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A) Предварителни данни за дарунавир, потенциран с ритонавир, обаче показват понижение в плазмените концентрации на тези антидепресанти (неизвестен механизъм); последният може да е специфичен за ритонавир.	Ако тези антидепресанти трябва да се прилагат с REZOLSTA, се препоръчва клинично проследяване и може да се наложи адаптиране на дозата на антидепресанта.
Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези антидепресанти. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	
АНТИДИАБЕТНИ СРЕДСТВА		
Метформин	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на метформин. (инхибиране на MATE1)	Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите и адаптиране на дозата на метформин при пациенти, които приемат REZOLSTA.
АНТИЕМЕТИЦИ		
Домперидон	Не е проучено.	Едновременното приложение на домперидон с REZOLSTA е противопоказано.
АНТИМИКОТИЦИ		
Клотримазол Флуконазол Итраконазол Изавуконазол Посаконазол	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези антимикотици, както и плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат може да се повишат при употреба на тези антимикотици. (инхибиране на CYP3A и/или инхибиране на P-gp)	Препоръчва се повишено внимание и клинично наблюдение. Когато е необходимо едновременно приложение, дневната доза итраконазол не трябва да надхвърля 200 mg.
Вориконазол	Концентрациите на вориконазол може да се повишат или понижат при едновременно приложение с REZOLSTA.	Вориконазол не трябва да се комбинира с REZOLSTA, освен ако оценката на съотношението полза/риск не оправдае приложението му.

АНТИПОДАГРОЗНИ ЛЕКАРСТВА		
Колхицин	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на колхицин. (инхибиране на CYP3A и/или P-гликопротеин)	Препоръчва се намаляване на дозата на колхицин или прекъсване на лечението с колхицин при пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция, ако е необходимо приложение на REZOLSTA. Комбинацията на колхицин и REZOLSTA е противопоказана при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).
АНТИМАЛАРИЙНИ СРЕДСТВА		
Артемедер/лумефантрин	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на лумефантрин. (инхибиране на CYP3A)	Комбинацията на REZOLSTA и артемедер/лумефантрин може да се прилага без адаптиране на дозата; все пак поради повишаване на експозицията на лумефантрин, комбинацията трябва да се използва с повишено внимание.
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин	Въз основа на теоретични съображения се очаква рифампин да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A)	Комбинирането на рифампицин и REZOLSTA е противопоказано (вж. точка 4.3).

<p>Рифабутин Рифапентин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква тези антимикобактериални средства да понижат плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A)</p>	<p>Не се препоръчва едновременното приложение на REZOLSTA с рифабутин и рифапентин. Ако е необходимо комбинирането им, препоръчителната доза на рифабутин е 150 mg три пъти седмично в определени дни (например понеделник-сряда-петък). Препоръчва се по-стриктно проследяване за свързани с рифабутин нежелани реакции, включително неутропения и увеит, поради очаквано повишаване на експозицията на рифабутин. Не е проучено допълнително понижаване на дозата на рифабутин. Трябва да се има предвид, че прием два пъти седмично на доза от 150 mg може да не осигури оптимална експозиция на рифабутин, което води до риск от резистентност към рифамицин и неуспех на лечението. Трябва да се обърне внимание на официалните препоръки за правилно лечение на туберкулоза при HIV инфектирани пациенти.</p> <p>Тази препоръка е различна при дарунавир, потенциран с ритонавир. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на дарунавир за повече подробности.</p>
АНТИНЕОПЛАСТИЧНИ СРЕДСТВА		
<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкрестин</p> <p>Еверолимус Иринотекан</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези антинеопластични средства. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Концентрациите на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно приложение с REZOLSTA, водещо до евентуално увеличаване на нежеланите събития, които обичайно се свързват с тези лекарствени продукти. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на всяко от тези антинеопластични средства с REZOLSTA.</p> <p>Съпътстващо приложение на еверолимус или иринотекан и REZOLSTA не се препоръчва.</p>

АНТИПСИХОТИЦИ/НЕВРОЛЕПТИЦИ		
<p>Перфеназин Рисперидон Тиоридазин</p> <p>Луразидон Пимозид Сертиндол Кветиапин</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези невролептици. (инхибиране на CYP3A, CYP2D6 и/или на P-gp)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на REZOLSTA, перфеназин, рисперидон или тиоридазин. За тези невролептици да се обмисли намаляване на дозата на невролептика при едновременно приложение с REZOLSTA.</p> <p>Комбинацията на луразидон, пимозид, кветиапин или сертиндол и REZOLSTA е противопоказана (вж. точка 4.3).</p>
БЕТА-БЛОКЕРИ		
<p>Карведилол Метопролол Тимолол</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези бета-блокери. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на REZOLSTA с бета-блокери и трябва да се обмисли по-ниска доза на бета-блокера.</p>
БЛОКЕРИ НА КАЛЦИЕВИТЕ КАНАЛИ		
<p>Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези блокери на калциевите канали. (инхибиране на CYP3A и/или CYP2D6)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване на терапевтичния ефект и нежеланите реакции, когато тези лекарства се прилагат едновременно с REZOLSTA.</p>

КОРТИКОСТЕРОИДИ		
Кортикостероиди, метаболизирани предимно чрез CYP3A (включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон).	<p>Не е проучено взаимодействието с нито един от компонентите на REZOLSTA.</p> <p>Плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат при едновременно прилагане с REZOLSTA, което да доведе до понижаване на серумните концентрации на кортизол.</p>	<p>Съпътстващата употреба на REZOLSTA и кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A (напр. флутиказонов пропионат или други инхалаторни или назални кортикостероиди), може да увеличи риска от развитие на системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия.</p> <p>Не се препоръчва едновременно прилагане с кортикостероиди, които се метаболизират чрез CYP3A, освен ако потенциалната полза за пациента превишава риска, в който случай пациентите трябва да се наблюдават за системни кортикостероидни ефекти. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни кортикостероиди, които се метаболизират в по-ниска степен чрез CYP3A, напр. беклометазон за интраназално или инхалаторно приложение, особено за дългосрочна употреба.</p>
Дексаметазон (за системно приложение)	Въз основа на теоретични съображения се очаква дексаметазон (за системно приложение) да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A)	Дексаметазон за системно приложение трябва да се използва внимателно, когато се комбинира с REZOLSTA.
ЕНДОТЕЛИН-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Бозентан	Въз основа на теоретични съображения се очаква бозентан да понижи плазмените концентрации на дарунавир и/или кобицистат. (индуциране на CYP3A) Очаква се REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на бозентан. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение на REZOLSTA с бозентан не се препоръчва.
АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА, ДИРЕКТНО ДЕЙСТВАЩИ НА ВИРУСА НА ХЕПАТИТ С (HCV)		
NS3-4A инхибитори		
Елбасвир/гразопревир	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повиши експозицията на гразопревир. (OATP1B и CYP3A инхибиране)	Съпътстващата употреба на REZOLSTA и елбасвир/гразопревир е противопоказана (вж. точка 4.3).

Глекапревир/пибрентазвир	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повиши експозицията на глекапревир и пибрентазвир. (P-гр, BCRP и/или OATP1B1/3 инхибиране)	Не се препоръчва едновременно прилагане на REZOLSTA с глекапревир/пибрентазвир.
HMG Co-A РЕДУКТАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Аторвастатин Флувастатин Питавастатин Правастатин Розувастатин Ловастатин Симвастатин	Аторвастатин (10 mg веднъж дневно): аторвастатин AUC ↑ 290% аторвастатин C _{max} ↑ 319% аторвастатин C _{min} ND Розувастатин (10 mg веднъж дневно): розувастатин AUC ↑ 93% розувастатин C _{max} ↑ 277% розувастатин C _{min} ND Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на флувастатин, питавастатин, правастатин, ловастатин и симвастатин. (инхибиране на CYP3A и/или транспорта)	Съпътстващата употреба на HMG Co-A редуктазни инхибитори и REZOLSTA може да повиши плазмените концентрации на липидопонижаващите средства, което може да доведе до нежелани реакции като миопатия. Когато е необходимо приложение на HMG Co-A редуктазни инхибитори и REZOLSTA, се препоръчва да се започне с най-ниската доза и възходящо титриране до желаня клиничен ефект с едновременно проследяване на безопасността. Съпътстваща употреба на REZOLSTA с ловастатин и симвастатин е противопоказана (вж. точка 4.3).
ДРУГИ ЛИПИДОМОДИФИЦИРАЩИ СРЕДСТВА		
Ломитапид	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши експозицията на ломитапид при едновременно приложение. (инхибиране на CYP3A)	Едновременното приложение е противопоказано (вж. точка 4.3)
H₂-РЕЦЕПТОРНИ АНТАГОНИСТИ		
Циметидин Фамотидин Низатидин Ранитидин	Въз основа на теоретични съображения не се очаква механистично взаимодействие.	REZOLSTA може да се прилага в комбинация с H ₂ -рецепторни антагонисти без адаптиране на дозата.
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Еверолимус	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези имуносупресори. (инхибиране на CYP3A)	В случай на едновременно приложение трябва да бъде провеждано терапевтично лекарствено мониториране на имуносупресора. Съпътстваща употреба на еверолимус и REZOLSTA не се препоръчва.

ИНХАЛАТОРНИ БЕТА АГОНИСТИ		
Салметерол	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на салметерол. (инхибиране на CYP3A)	Съпътстваща употреба на салметерол и REZOLSTA не се препоръчва. Комбинацията може да доведе до повишен риск от сърдечно-съдово нежелано събитие свързано със салметерол, включително удължаване на QT-интервала, палпитации и синусова тахикардия.
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ/ЛЕЧЕНИЕ НА ОПИОИДНА ЗАВИСИМОСТ		
Бупренорфин/налуксон	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повиши плазмените концентрации на бупренорфин и/или норбупренорфин.	Може да не е необходимо коригиране на дозата бупренорфин, когато се прилага едновременно с REZOLSTA, но се препоръчва внимателно клинично наблюдение за признаци на опиоидна токсичност.
Метадон	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повиши плазмените концентрации на метадон. При дарунавир, потенциран с ритонавир, се наблюдава леко понижаване на плазмените концентрации на метадон. Консултирайте се с кратката характеристика на продукта на дарунавир за повече подробности.	Когато се започва едновременно приложение с REZOLSTA, не се изисква коригиране на дозата на метадон. Препоръчва се клинично проследяване, тъй като поддържащото лечение при някои пациенти може да изисква корекция.
Фентанил Оксикодон Трамадол	Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да увеличи плазмените концентрации на тези аналгетици. (инхибиране на CYP2D6 и/или CYP3A)	Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на REZOLSTA с тези аналгетици.
ЕСТРОГЕН-БАЗИРАНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Дроспиренон (3 mg веднъж дневно) Етинилестрадиол (0,02 mg веднъж дневно) Норетиндрон	дроспиренон AUC ↑ 58% дроспиренон C _{max} ↑ 15% дроспиренон C _{min} ND етинилестрадиол AUC ↓ 30% етинилестрадиол C _{max} ↓ 14% етинилестрадиол C _{min} ND Въз основа на теоретични съображения REZOLSTA може да повлияе плазмените концентрации на норетиндрон. (инхибиране на CYP3A, индуциране на UGT/SULT)	Препоръчват се алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки, когато контрацептиви на базата на естрогени се прилагат едновременно с REZOLSTA. Пациентките, използващи естрогени като хормонозаместителна терапия, трябва да се проследяват клинично за признаци на естрогенов дефицит. Когато REZOLSTA се прилага едновременно с продукти, съдържащи дроспиренон, се препоръчва клинично проследяване поради потенциал за хиперкалиемия.

ОПИОИДНИ АНТАГОНИСТИ		
Налоксегол	Не е проучено.	Едновременното приложение на REZOLSTA и налоксегол е противопоказано.
ИНХИБИТОРИ НА ФОСФОДИЕСТЕРАЗА ТИП 5 (PDE-5)		
За лечение на еректилна дисфункция Силденафил Тадалафил Варденафил	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези PDE-5 инхибитори. (инхибиране на CYP3A)	Съпътстваща употреба на инхибитори на PDE-5 за лечение на еректилна дисфункция с REZOLSTA трябва да се извършва с повишено внимание. Ако има показания за съпътстващо приложение на REZOLSTA със силденафил, варденафил или тадалафил, препоръчва се силденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 25 mg за 48 часа, варденафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 2,5 mg за 72 часа, а тадалафил да бъде в единична доза, ненадхвърляща 10 mg за 72 часа. Комбинацията от аванафил и REZOLSTA е противопоказана (вж. точка 4.3).
Аванафил		
За лечение на белодробна артериална хипертония Силденафил Тадалафил	Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези PDE-5 инхибитори. (инхибиране на CYP3A)	Не е установена безопасна и ефективна доза силденафил за лечение на белодробна артериална хипертония, приложена едновременно с REZOLSTA. Съществува повишен потенциал за нежелани събития, свързани със силденафил (включително зрителни смущения, хипотония, удължена ерекция и синкоп). Затова едновременното приложение на REZOLSTA и силденафил, използван за лечение на белодробна артериална хипертония, е противопоказано (вж. точка 4.3). Едновременното приложение на тадалафил за лечение на белодробна хипертония с REZOLSTA не се препоръчва.
ИНХИБИТОРИ НА ПРОТОННАТА ПОМПА		
Дексланзопразол Езомепразол Ланзопразол Омепразол Пантопразол Рабепразол	Въз основа на теоретични съображения не се очаква механистично взаимодействие.	REZOLSTA може да се прилага едновременно с инхибитори на протонната помпа без коригиране на дозата.

СЕДАТИВНИ/СЪНОТВОРНИ СРЕДСТВА		
<p>Буспирон Клоразепат Диазепам Естазолам Флуразепам Мидазолам (за парентерално приложение) Золпидем</p> <p>Мидазолам (за перорално приложение) Тризолам</p>	<p>Въз основа на теоретични съображения се очаква REZOLSTA да повиши плазмените концентрации на тези седативни/сънотворни средства. (инхибиране на CYP3A)</p>	<p>Препоръчва се клинично проследяване при едновременно приложение на REZOLSTA с тези седативни/сънотворни средства и обмисляне на по-ниска доза на седативните/сънотворните средства.</p> <p>Едновременното приложение на REZOLSTA и парентерално приложен мидазолам трябва да се извършва с повишено внимание.</p> <p>Ако REZOLSTA се прилага едновременно с парентерално приложен мидазолам, това трябва да се направи в интензивно или подобно отделение, което осигурява строго клинично проследяване и подходящо медицинско лечение в случай на респираторна депресия и/или продължително седирание. Трябва да се обмисли корекция на дозата на мидазолам, особено ако се прилага повече от една доза мидазолам.</p> <p>Едновременното приложение на перорален мидазолам или триазолам и REZOLSTA е противопоказано (вж. точка 4.3).</p>
ЛЕЧЕНИЕ НА ПРЕЖДЕВРЕМЕННА ЕЯКУЛАЦИЯ		
<p>Дапоксетин</p>	<p>Не е проучено.</p>	<p>Едновременното приложение на REZOLSTA с дапоксетин е противопоказано.</p>
УРОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВА		
<p>Фезотеродин Солифенацин</p>	<p>Не е проучено.</p>	<p>Да се прилага с повишено внимание. Да се проследява за нежелани реакции по отношение на фезотеродин и солифенацин. Може да е необходимо понижаване на дозата на фезотеродин и солифенацин.</p>

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания с дарунавир или кобицистат при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Лечението с дарунавир/кобицистат 800/150 mg по време на бременност води до ниска експозиция на дарунавир (вж. точка 5.2), което може да бъде свързано с повишен риск от неуспех на лечението и повишен риск от предаване на HIV на детето. Лечение с REZOLSTA не трябва да се започва по време на бременност, а жени, забременели по време на терапия с REZOLSTA, трябва да преминат на алтернативна схема на лечение (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кърмене

Не е известно дали дарунавир или кобицистат се екскретират в кърмата. Проучвания при плъхове показват, че дарунавир се екскретира в млякото и при високи нива (1 000 mg/kg дневно) води до токсичност. Проучвания при животни показват, че кобицистат се екскретира в млякото. Поради опасността от предаване на HIV вируса и потенциала от нежелани реакции при кърмачета, майките трябва да бъдат инструктирани да не кърмят при никакви обстоятелства, ако приемат REZOLSTA.

Фертилитет

Няма данни при хора за ефекта на дарунавир или кобицистат върху фертилитета. Не се наблюдава ефект върху чифтосването или фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Въз основа на проучвания при животни не се очаква ефект върху чифтосването или фертилитета с REZOLSTA.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

REZOLSTA може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти, чиито лечебни схеми включват дарунавир, прилаган съвместно с кобицистат, се съобщава за замаяност и това трябва да се има предвид, когато се преценява способността на пациента да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Общият профил на безопасност на REZOLSTA се основава на наличните данни от клинични проучвания с дарунавир, потенциран с кобицистат или ритонавир, с кобицистат и от постмаркетинговите данни за дарунавир/ритонавир.

Тъй като REZOLSTA съдържа дарунавир и кобицистат, може да се очакват нежелани реакции, свързани с всяко едно от веществата.

Най-честите нежелани реакции, съобщени в сборните данни от проучване GS-US-216-130 фаза III и в рамото с REZOLSTA в проучване TMC114FD2HTX3001 фаза III, са диария (23%), гадене (17%), обрив (13%) и главоболие (10%). Сериозни нежелани реакции са били захарен диабет, (лекарствена) свръхчувствителност, възпалителен синдром при имунно възстановяване, обрив, синдром на Stevens-Johnson и повръщане. Всички тези сериозни нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при един (0,1%) пациент, с изключение на обрив при 4 (0,6%) пациенти.

Най-честите нежелани реакции, съобщени в хода на програмата за клинично разработване на дарунавир/ритонавир и като спонтанни съобщения, са диария, гадене, обрив, главоболие и повръщане. Най-честите сериозни реакции са остра бъбречна недостатъчност, инфаркт на миокарда, възпалителен синдром при имунно възстановяване, тромбцитопения, остеонекроза, диария, хепатит и пирексия.

В анализ на седмица 96 профилът на безопасност на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно, прилагани при нелекувани досега пациенти, е подобен на този, който се наблюдава при дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, прилагани при лекувани преди това

пациенти, с изключение на гаденето, което се наблюдава по-често при нелекувани пациенти. Гаденето преминава с лека интензивност.

Таблица със списък на нежелани реакции

Нежеланите реакции са изброени по системно-органни класове (СОК) и категория по честота. Във всяка категория по честота нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. В зависимост от категорията по честота, реакциите са определени както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции с дарунавир/кобицистат при възрастни пациенти

Системо-органен клас по MedDRA Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на имунната система</i>	
чести	(лекарствена) свръхчувствителност
нечести	възпалителен синдром при имунно възстановяване
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	
чести	анорексия, хиперхолестеролемия, хипертриглицеридемия
нечести	захарен диабет, дислипидемия, хипергликемия, хиперлипидемия
<i>Психични нарушения</i>	
чести	ярки сънища
<i>Нарушения на нервната система</i>	
много чести	главоболие
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	
много чести	диария, гадене
чести	повръщане, коремна болка, раздуване на корема, диспепсия, флатуленция
нечести	остър панкреатит, повишени панкреасни ензими
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	
чести	повишени чернодробни ензими
нечести	хепатит*, цитолитичен хепатит*
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	
много чести	обрив (включително макуларен, макулопапуларен, папуларен, еритемен, сърбящ обрив, генерализиран обрив и алергичен дерматит)
чести	пруритус
нечести	синдром на Stevens Johnson [#] , ангиоедем, уртикария
редки	лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми*

с неизвестна честота	токсична епидермална некролиза*, остра генерализирана екзантемна пустулоза*
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
чести	миалгия
нечести	остеонекроза*
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	
нечести	GINEKOMASTIA*
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
чести	умора, астения
<i>Изследвания</i>	
чести	повишен креатинин в кръвта

* Тези нежелани лекарствени реакции не са съобщени от опит при клинични проучвания с дарунавир/кобицистат, но са забелязани при лечение с дарунавир/ритонавир и може също да се очакват при лечение с дарунавир/кобицистат.

Когато се вземат предвид и данните от клиничното изпитване DRV/COBI/емтрицитабин/тенофовир алафенамид, синдром на Stevens-Johnson възниква рядко (при 1 от 2 551 участници), което съответства на програмата на клиничното изпитване DRV/rtv (вж. „Тежки кожни реакции“ в точка 4.4)

Описание на избрани нежелани реакции

Обрив

В проведените клинични проучвания с дарунавир/ритонавир и дарунавир/кобицистат обривите са предимно леки до умерени, често се появяват през първите 4 седмици от лечението и изчезват с продължаване приема на лекарството (вж. точка 4.4). В сборните данни от проучване с едно рамо, изследващо дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно и други антиретровирусни средства, и едно рамо в клинично изпитване, при което са прилагани REZOLSTA 800/150 mg веднъж дневно и други антиретровирусни средства, се установява, че 1,9% от пациентите са прекъснали лечението поради обрив.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Нарушения на мускулно-скелетната система

Увеличена креатин фосфокиназа (СРК), миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза се съобщават при употребата на HIV протеазни инхибитори, особено в комбинация с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.

Съобщава се за случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължително приложение на комбинирана антиретровирусна терапия (CART). Честотата е неизвестна (вж. точка 4.4).

Възпалителен синдром при имунно възстановяване

При пациенти, инфектирани с вируса на HIV, с тежка имунна недостатъчност, в момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART), може да възникне възпалителна реакция към асимптомни или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщава се също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимуен хепатит); обаче времето до настъпването им, което се съобщава, е по-променливо и тези събития може да се случат много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Кървене при пациенти с хемофилия

Има съобщения за увеличено спонтанно кървене при пациенти, страдащи от хемофилия, които получават антиретровирусни протеазни инхибитори (вж. точка 4.4).

Понижение на изчисления креатининов клирънс

Установено е, че кобицистат понижава изчисления креатининов клирънс в резултат на инхибиране на тубулната секреция на креатинина. Повишението на серумния креатинин в резултат на инхибиращия ефект на кобицистат обикновено не надвишава 0,4 mg/dl.

Ефектът на кобицистат върху серумния креатинин е изследван в проучване фаза I при пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR \geq 80 ml/min, n = 12) и леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR:50-79 ml/min, n = 18). Промяна в изчислената скорост на гломерулна филтрация, изчислена по метода на Cockcroft Gault (eGFR_{CG}), спрямо изходното ниво се наблюдава в рамките на 7 дни след започване на лечението с кобицистат 150 mg при пациентите с нормална бъбречна функция ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) и леко до умерено бъбречно увреждане ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Тези понижения на eGFR_{CG} са обратими след прекратяване на приема на кобицистат и не повлияват действителната скорост на гломерулна филтрация, определена чрез клирънса на лекарството сонда йохексол.

В проучване фаза III с едно рамо (GS-US-216-130) се наблюдава намаление в eGFR_{CG} на седмица 2, което остава стабилно до седмица 48. Средната промяна в eGFR_{CG} от изходното ниво е $-9,6$ ml/min на седмица 2 и $-9,6$ ml/min на седмица 48. В рамото с REZOLSTA в клинично изпитване TMC114FD2HTX3001 фаза III средната промяна на eGFR_{CG} от изходно ниво е $-11,1$ ml/min на седмица 48, а средната промяна на eGFR_{cystatin C} от изходно ниво е $+2,9$ ml/min/1,73 m² на седмица 48.

За повече информация вижте кратката характеристика на продукта за кобицистат.

Педиатрична популация

Безопасността на компонентите на REZOLSTA е оценена при юноши на възраст от 12 до под 18 години с тегло най-малко 40 kg в клиничното изпитване GS-US-216-0128 (лекувани преди това, с вирусна супресия, N = 7). Анализите на безопасността на участниците в юношеска възраст в това проучване не установяват нови данни, свързани с безопасността в сравнение с известния профил на безопасност на дарунавир с кобицистат при възрастни пациенти.

Други специални популации

Пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или вируса на хепатит С

Налична е ограничена информация относно употребата на REZOLSTA при пациенти, коинфектирани с вируса на хепатит В и/или С. От 1 968 лекувани преди това пациенти, получаващи дарунавир, прилаган едновременно с ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, 236 са били коинфектирани с хепатит В или С. При коинфектираните пациенти има по-голяма вероятност за повишаване на чернодробните трансминази на изходно ниво и по време на лечението, отколкото при пациентите без хроничен вирусен хепатит (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът от остро предозиране с REZOLSTA или дарунавир в комбинация с кобицистат при хора е ограничен. Единични дози до 3 200 mg дарунавир под формата на перорален разтвор

самостоятелно и до 1 600 mg дарунавир под форма на таблетки в комбинация с ритонавир, са прилагани на здрави доброволци без поява на неблагоприятни симптоматични ефекти.

Няма специфичен антидот при предозиране с REZOLSTA. Лечението на предозиране с REZOLSTA се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничния статус на пациента.

Тъй като дарунавир и кобицистат се свързват във висока степен с плазмените протеини, е малко вероятно диализата да бъде от полза за значително отстраняване на активните вещества.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекция, комбинации, АТС код: J05AR14

Механизъм на действие

Дарунавир представлява инхибитор на димеризацията и на каталитичната активност на HIV-1 протеазата (K_D от $4,5 \times 10^{-12}M$). Той селективно инхибира разцепването на кодираните в HIV Gag-Pol полипротеини в инфектираните с вируса клетки, като по този начин предотвратява образуването на зрели инфекциозни вирусни частици.

По своя механизъм на действие кобицистат представлява инхибитор на цитохром P450 от подсемейството CYP3A. Инхибирането на метаболизма, медиран от CYP3A, от кобицистат повишава системната експозиция на субстратите на CYP3A, като дарунавир, когато бионаличността е ограничена и полуживотът е скъсен поради CYP3A-зависим метаболизъм.

In vitro антивирусна активност

Дарунавир показва активност срещу лабораторни щамове и клинични изолати на HIV-1 и лабораторни щамове на HIV-2 при остро инфектирани Т-клетъчни линии, човешки мононуклеарни клетки от периферна кръв и човешки моноцити/макрофаги с медиана на стойностите на ефективна концентрация (EC_{50}) в граници от 1,2 до 8,5 nM (0,7 до 5,0 ng/ml). Дарунавир показва антивирусна активност *in vitro* срещу широк панел от HIV-1 първични изолати от група М (А, В, С, D, Е, F, G) и група О, при стойности на EC_{50} от < 0,1 до 4,3 nM. Тези стойности на EC_{50} са доста под 50% от концентрациите за клетъчна токсичност в диапазона от 87 μM до > 100 μM .

Кобицистат няма откриваема антивирусна активност срещу HIV-1 и не антагонизира антивирусния ефект на дарунавир.

Резистентност

In vitro селекцията на резистентни към дарунавир вируси от див тип HIV-1 е продължителна (> 3 години). Селектираните вируси не могат да се развият в присъствието на дарунавир при концентрации над 400 nM. Вирусите, селектирани в тези условия и показващи намалена чувствителност към дарунавир (от 23 до 50 пъти), имат 2 до 4 аминокиселинни замествания в протеазния ген. Намалената чувствителност към дарунавир на новопоявили се вируси в опита за селекция не може да се обясни с появата на тези протеазни мутации.

Профилът на резистентност на REZOLSTA се определя от дарунавир. Кобицистат не селектира мутации на резистентност в HIV поради липсата на антивирусна активност. Профилът на резистентност на REZOLSTA се подкрепя от две проучвания фаза III, проведени с дарунавир/ритонавир при лечение на пациенти без предшестващо лечение (ARTEMIS) и с

предшестващо лечение (ODIN) и от анализа на 48-седмични данни от проучване GS-US-216-130 при лечение на пациенти без предшестващо лечение и с предшестващо лечение.

Наблюдава се ниска степен на развитие на резистентен HIV-1 вирус при пациенти, нелекувани досега с ART, които се лекуват за първи път с REZOLSTA или дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с други ART, и при пациенти, лекувани преди това с ART, без DRV-RAMs, получаващи REZOLSTA или дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в комбинация с друга ART. В таблицата по-долу са показани развитието на мутации в HIV-1 протеазата и загубата на чувствителност към HIV протеазни инхибитори в случаите на вирусологичен неуспех в крайната точка в проучвания GS-US-216-130, ARTEMIS и ODIN.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Нелекувани досега пациенти дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N = 295	Лекувани преди това пациенти дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно N = 18	Нелекувани досега пациенти дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N = 343	Лекувани преди това пациенти дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N = 294	Лекувани преди това пациенти дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно N = 296
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и с генотипни данни, развили мутации ^b в крайна точка, n/N					
Първични (основни) мутации, свързани с резистентност към протеазни инхибитори PI RAMs	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Брой пациенти с вирусологичен неуспех и с фенотипни данни, сочещи загуба на чувствителност към протеазни инхибитори като краен резултат в сравнение с изходно ниво ^г , n/N					
HIV протеазен инхибитор					
дарунавир	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
ампренавир	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
атазанавир	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
индинавир	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
лопинавир	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
саквинавир	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
типранавир	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Вирусологичните неуспехи, подобрени за тестване на резистентността са дефинирани като: несупресирани, намаление на HIV-1 RNA < 1 log₁₀ в сравнение с изходно ниво и ≥ 50 копия/ml на седмица 8, потвърдено на следваща визита; ребаунд: HIV-1 РНК < 50 копия/ml последвано от потвърдена HIV-1 РНК ≥ 400 копия/ml или потвърдено > 1 log₁₀ HIV-1 РНК повишение спрямо надира; прекратяване на лечението с HIV-1 РНК ≥ 400 копия/ml на последната визита

^b Вирусологични неуспехи, базирани на цензуриран алгоритъм TLOVR non-VF (време на загуба на вирусологичен отговор) (HIV-1 РНК > 50 копия/ml)

^в IAS-USA списъци

^г При GS-US-216-130 фенотипа на изходно ниво не е наличен

Кръстосана резистентност

При вирусологичния неуспех в изпитването GS-US-216-130 не се наблюдава кръстосана резистентност с други HIV протеазни инхибитори. Вижте таблицата по-горе за информация за ARTEMIS и ODIN.

Клинични резултати

Антиретровирусният ефект на REZOLSTA се дължи на компонента дарунавир. Действието на кобицистат като фармакокинетичен енансер на дарунавир е доказано във фармакокинетични

проучвания. В тези фармакокинетични проучвания, експозицията на дарунавир 800 mg, потенциран с кобицистат 150 mg е сходна с тази, наблюдавана при потенциране с ритонавир 100 mg. Дарунавир като компонент на REZOLSTA е биоеквивалентен на дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно, прилагани съвместно като отделни лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Доказателствата за ефикасност на REZOLSTA веднъж дневно се основават на анализ на данните на седмица 48 от проучване GS-US-216-130 при пациенти, на които не е прилагана ART и пациенти, лекувани преди това с ART, клинично изпитване TMC114FD2HTX3001 при пациенти, на които не е прилагана ART, и две проучвания фаза III ARTEMIS и ODIN, проведени с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно съответно при пациенти, на които не е прилагана ART и пациенти, лекувани преди това с ART.

Описание на клинични проучвания на REZOLSTA при възрастни

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган съвместно със 150 mg кобицистат веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART, и на които е прилагана ART
GS US-216-130 е открито проучване фаза III с едно рамо, оценяващо фармакокинетиката, безопасността, поносимостта и ефикасността на дарунавир с кобицистат при 313 HIV-1 инфектирани възрастни пациенти (295 без предшестващо лечение и 18 с предшестващо лечение). Тези пациенти са получили дарунавир 800 mg веднъж дневно в комбинация с кобицистат 150 mg веднъж дневно с избрана от изследователя оптимизирана основна схема (OBR), която се състои от 2 активни нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

HIV-1 инфектирани пациенти, които отговарят на критериите за това проучване имат генотип при скрининга, който не показва DRV-RAMs и плазмена HIV-1 RNA $\geq 1\ 000$ копия/ml. В таблицата по-долу са изложени данни за ефикасността от анализ на седмица 48 от проучване GS-US 216-130:

<i>Резултати на седмица 48</i>	GS-US-216-130		
	Нелекувани досега пациенти дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N = 295	Лекувани преди това пациенти дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N = 18	Всички дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 копия/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
средна промяна на HIV-1 RNA log спрямо изходните стойности (log ₁₀ копия/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
средна промяна в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ^b	+174	+102	+170

^a Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^b Приписана стойност от последното наблюдение, изнесена напред

Ефикасност на комбинацията с фиксирани дози дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно при пациенти, на които не е прилагана ART
TMC114FD2HTX3001 е рандомизирано, активно-контролирано, двойносляпо клинично изпитване фаза III за оценка на ефикасността и безопасността на дарунавир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир алафенамид спрямо комбинация с фиксирани дози дарунавир/кобицистат + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат. В рамките на лечение с комбинация с фиксирани дози дарунавир/кобицистат са лекувани 363 HIV-1 инфектирани нелекувани досега възрастни пациенти.

HIV-1 инфектираните пациенти, подходящи за това клинично изпитване, имат плазмена HIV-1 РНК $\geq 1,000$ копия/ml. В таблицата по-долу са показани 48-седмичните данни за ефикасност в рамото с дарунавир/кобицистат в клиничното изпитване TMC114FD2HTX3001:

	TMC114FD2HTX3001 (рамо с дарунавир/кобицистат)
Резултати на Седмица 48	Нелекувани досега пациенти дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно + емтрицитабин/тенофовир дизопростил фумарат N = 363
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^a	321 (88,4%)
Вирусологичен неуспех ^a	12 (3,3%)
Без вирусологични данни в 48-седмичния прозорец ^a	30 (8,3%)
Средна промяна на броя на CD4+ клетките от изходно ниво ^b	+173,8

^a Приписана стойност съгласно алгоритъма Snapshot.

^b Участник, незавършил изпитването, се счита за случай на вирусологичен неуспех: на пациентите, прекратили участието си преди края на изпитването, се приписва промяна, равна на 0

Описание на клинични проучвания с дарунавир/ритонавир при възрастни

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, нелекувани досега с ART

Доказателствата за ефикасност на дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно се основават на анализите на данните, събирани в продължение на 192 седмици в рамките на рандомизирано, контролирано, открито, проучване фаза III ARTEMIS при пациенти с HIV-1 инфекция, нелекувани досега с ART, сравняващо дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с лопинавир/ритонавир 800/200 mg дневно (със схема на прилагане два пъти дневно или веднъж дневно). И при двете рамена е използвана фиксирана основна схема, състояща се от тенофовир дизопростил фумарат 300 mg веднъж дневно и емтрицитабин 200 mg веднъж дневно.

Данните за ефикасност от анализите на седмица 48 и седмица 96 в рамките на изпитването ARTEMIS са изложени в таблицата по-долу:

ARTEMIS						
	Седмица 48^a			Седмица 96^b		
Резултати	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N = 343	лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N = 346	Разлика в лечението (95% CI на разликата)	дарунавир/ ритонавир 800/100 mg веднъж дневно N = 343	лопинавир/ ритонавир 800/200 mg дневно N = 346	Разлика в лечението (95% CI на разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^b Всички пациенти	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) ^f	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) ^f
С изходно ниво на HIV-РНК < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) ^f	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) ^f
С изходно ниво на HIV-РНК $\geq 100 000$	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) ^f	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) ^f
С изходен брой на CD4+ клетки < 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) ^f	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) ^f

С изходен брой на CD4+ клетки ≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) ^г	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) ^г
медяна на промяната в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ($\times 10^6/l$) ^д	+137	+141		+171	+188	

^а Данни, базирани на анализи на седмица 48

^б Данни, базирани на анализи на седмица 96

^в Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^г Въз основа на нормалното приближение на разликата в % на отговорите

^д Участник, незавършил изпитването, се счита за случай на вирусологичен неуспех: на пациентите, прекратили участието си преди края на изпитването, се приписва промяна, равна на 0

Не по-малка ефикасност при вирусологичния отговор към лечението с дарунавир/ритонавир, изразена като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml, е доказана (при предварително определената граница за не по-малка ефикасност 12%) и в двете популации – Intent-To-Treat (ITT) и On Protocol (OP) при анализа на седмица 48. Тези резултати се потвърждават при анализите на данните на седмица 96 от лечението в изпитването ARTEMIS. Резултатите остават непроменени до седмица 192 от лечението в изпитването ARTEMIS.

Ефикасност на дарунавир 800 mg веднъж дневно, прилаган едновременно със 100 mg ритонавир веднъж дневно при пациенти, които са лекувани преди това с ART

ODIN е рандомизирано, открито проучване фаза III, сравняващо дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно при HIV-1 инфектирани пациенти, преминали ART, чиито резултати от скрининг теста за генотипна резистентност не сочат DRV-RAMs (т.е. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) и скринингово ниво на HIV-1 РНК $> 1\,000$ копия/ml. Анализът на ефикасността е направен въз основа на данните на седмица 48 от лечението (вж. таблицата по-долу). И при двете рамена е използван OBR ≥ 2 нуклеозидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTI).

ODIN			
Резултати	Седмица 48		
	дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно + OBR N = 294	дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно + OBR N = 296	Разлика в лечението (95% доверителен интервал на разликата)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml ^а	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^б
С изходно ниво на HIV-1 РНК (копия/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
$\geq 100\,000$	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
С изходен брой на CD4+ клетки ($\times 10^6/l$)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
С HIV-1 субтип			
Тип В	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Тип АЕ	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Тип С	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Друг ^в	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

медиана на промяната в броя на CD4+ клетките спрямо изходните стойности ($\times 10^6/l$) ^д	+108	+112	-5 ^г (-25; 16)
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	------	---------------------------

^а Приписана стойност съгласно TLOVR алгоритъма

^б Въз основа на нормалното приближение на разликата в % на отговорите

^в Субтипове A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF и CRF06_CPX

^г Разлика в средните стойности

^д Приписана стойност от последното наблюдение, изнесена напред

В седмица 48 при вирусологичния отговор, изразен като процент на пациентите с плазмено ниво на HIV-1 РНК < 50 копия/ml на лечение с дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно е доказана не по-малка ефикасност (при предварително определената граница за не по-малка ефикасност 12%) в сравнение с дарунавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно, както за ИТТ така и за ОР популацията.

REZOLSTA не трябва да се прилага при пациенти с една или повече DRV-RAMs или HIV-1 РНК $\geq 100\,000$ копия/ml, или брой на CD4+ клетки < 100 клетки $\times 10^6/l$ (вж. точки 4.2 и 4.4). Налични са ограничени данни за пациенти с HIV-1 субтипове, различни от В.

Педиатрична популация

Употребата на REZOLSTA при пациенти в юношеска възраст от 12 до под 18 години с тегло най-малко 40 kg се подкрепя от клиничните изпитвания при възрастни и от клиничното изпитване GS-US-216-0128 при юноши, инфектирани с HIV-1, оценяващо компонентите на REZOLSTA. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта на дарунавир и кобицистат.

В откритото клинично изпитване GS-US-216-0128 фаза II/III ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на дарунавир 800 mg и кобицистат 150 mg (приложени като отделни таблетки) и най-малко 2 NRTI са оценени при 7 лекувани преди това юноши, инфектирани с HIV-1, с вирусна супресия (вж. точка 5.2). Пациентите са на стабилна антиретровирусна схема на лечение (за най-малко 3 месеца), състояща се от дарунавир, прилаган с ритонавир, комбиниран с 2 NRTI. Те преминават от ритонавир към кобицистат 150 mg веднъж дневно и продължават на дарунавир (N = 7) и 2 NRTI.

Вирусологичен отговор при лекувани с ART юноши с вирусна супресия на седмица 48	
GS-US-216-0128	
Резултати на седмица 48	Дарунавир/кобицистат + най-малко 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 РНК < 50 копия/ml според подхода Snapshot на FDA	85,7% (6)
Медиана на промяната на процента на CD4+ от изходно ниво ^а	-6,1%
Медиана на промяната на броя на CD4+ клетките от изходно ниво ^а	-342 клетки/mm ³

^а Без приписана стойност (наблюдавани данни).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с REZOLSTA в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на инфекция с HIV-1.

5.2 Фармакокинетични свойства

В проучване за бионаличност на REZOLSTA и дарунавир/ритонавир 800/100 mg веднъж дневно в стационарно състояние и след хранене при здрави доброволци е доказано, че експозицията на дарунавир е сравнима.

Биоеквивалентността на REZOLSTA и дарунавир/кобицистат 800/150 mg, приложени едновременно като отделни лекарствени продукти, е доказана след хранене и на гладно при здрави доброволци.

Абсорбция

Дарунавир

Абсолютната бионаличност след перорално приложение на единична доза от 600 mg дарунавир е приблизително 37%.

Дарунавир се абсорбира бързо след перорално приложение на REZOLSTA при здрави доброволци. Максималните плазмени концентрации на дарунавир в присъствието на кобицистат като цяло се достигат в рамките на 3 до 4,5 часа. След перорално приложение на REZOLSTA при здрави доброволци максималните плазмени концентрации на кобицистат се наблюдават 2 до 5 часа след приема на дозата.

Когато се прилага с храна, относителната експозиция на дарунавир е 1,7 пъти по-висока в сравнение с приема без храна. Следователно, REZOLSTA таблетки трябва да се приемат с храна. Видът на храната не повлиява експозицията на REZOLSTA.

Разпределение

Дарунавир

Дарунавир се свързва приблизително 95% с плазмените протеини. Дарунавир се свързва главно с плазмения α_1 -кисел гликопротеин (AAG).

След интравенозно приложение, обемът на разпределение на самостоятелно приложен дарунавир е $88,1 \pm 59,0$ l (средна стойност \pm стандартно отклонение) и се увеличава до $131 \pm 49,9$ l (средна стойност \pm стандартно отклонение) в присъствието на 100 mg ритонавир, приеман два пъти дневно.

Кобицистат

Кобицистат се свързва от 97 до 98% с човешките плазмени протеини, а средното съотношение на концентрациите на лекарството в плазмата и в кръвта е приблизително 2.

Биотрансформация

Дарунавир

In vitro експериментални проучвания с човешки чернодробни микрозоми (HLM) показват, че дарунавир се подлага основно на оксидативен метаболизъм. Дарунавир се метаболизира екстензивно чрез чернодробната CYP система и почти изключително чрез изозима CYP3A4. Едно изпитване с ^{14}C -дарунавир при здрави доброволци показва, че основната част от радиоактивността в плазмата след единична доза дарунавир/ритонавир 400/100 mg се дължи на основното активно вещество. Най-малко три оксидативни метаболита на дарунавир са идентифицирани при хора, като всички показват активност, която е поне 10 пъти по-малка от активността на дарунавир срещу див тип HIV.

Кобицистат

Кобицистат се метаболизира чрез оксидиране, медирано основно от CYP3A и в по-малка степен от CYP2D6 и не претърпява глюкурониране. След перорално приложение на ^{14}C -кобицистат, 99% от циркулиращата радиоактивност в плазмата е непроменен кобицистат. В урината и фекалиите се установяват ниски нива на метаболитите, които нямат отношение към инхибиращата CYP3A активност на кобицистат.

Елиминиране

Дарунавир

След прилагане на доза 400/100 mg ¹⁴C-дарунавир с ритонавир, приблизително 79,5% и 13,9% от приложената доза ¹⁴C-дарунавир може да се открие съответно в изпражненията и урината. Непромененият дарунавир представлява около 41,2% и 7,7% от приложената доза съответно в изпражненията и урината. Терминалният полуживот на дарунавир е приблизително 15 часа, когато е комбиниран с ритонавир.

Клирънсът на дарунавир при интравенозно приложение, приложен самостоятелно (150 mg) и в присъствието на ниска доза ритонавир, е съответно 32,8 l/h и 5,9 l/h.

Кобицистат

След перорално приложение на ¹⁴C-кобицистат, 86% и 8,2% от дозата се откриват съответно във фекалиите и урината. Медианата на терминалния полуживот на кобицистат след приложение на REZOLSTA е приблизително 3-4 часа.

Специални популации

Педиатрична популация

Наличните фармакокинетични данни за различните компоненти на REZOLSTA обаче показват, че няма клинично значими разлики в експозицията между възрастни и юноши. В допълнение, фармакокинетиката на дарунавир 800 mg, приложен едновременно с кобицистат 150 mg при педиатрични пациенти е проучена при 7 юноши на възраст от 12 до под 18 години с тегло най-малко 40 kg, получаващи дарунавир 800 mg, приложен едновременно с кобицистат 150 mg в Проучване GS-US-216-0128. Средната геометрична експозиция (AUC_{tau}) при юношите е сходна за дарунавир и повишена с 19% при кобицистат в сравнение с експозицията при възрастни, получаващи дарунавир 800 mg, приложен едновременно с кобицистат 150 mg в Проучване GS-US-216-0130. Разликата наблюдавана за кобицистат не се счита за клинично значима.

	Възрастни в проучване GS-US-216-0130, седмица 24 (референция)^a средно (%CV) GLSM	Юноши в проучване GS-US-216-0128, ден 10 (тест)^b средно (%CV) GLSM	GLSM Ratio (90% CI) (тест/референция)
N	60 ^b	7	
DRV PK параметър			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^f	81 646 (32,2) 77 534	80 877 (29,5) 77 217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (ng/ml)	7 663 (25,1) 7 422	7 506 (21,7) 7319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (ng/ml) ^f	1 311 (74,0) 947	1 087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
COBI PK параметър			
AUC _{tau} (h.ng/ml) ^f	7 596 (48,1) 7 022	8 741 (34,9) 8 330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (ng/ml)	991 (33,4) 945	1 116 (20,0) 1 095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (ng/ml) ^f	32,8 (289,4) 17,2 ^a	28,3 (157,2) 22,0 ^a	1,28 (0,51-3,22)

-
- ^a Седмица 24 интензивни РК данни от участници, получаващи DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^b Ден 10 интензивни РК данни от участници, получаващи DRV 800 mg + COBI 150 mg.
^b N = 59 за AUC_{tau} и C_{tau}.
^г Концентрацията преди дозирането (0 часа) е използвана като заместител на концентрацията на 24 часа за целите на оценката на AUC_{tau} и C_{tau} в проучване GS-US-216-0128.
^д N = 57 и N = 5 за GLSM на C_{tau} съответно в проучване GS-US-216-0130 и проучване GS-US-216_0128.

Старческа възраст

Дарунавир

Налична е ограничена информация при тази популация. Популационният фармакокинетичен анализ при инфектирани с HIV пациенти показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се различава значително във възрастния диапазон (18-75 години), оценен при пациенти, инфектирани с HIV (n = 12, възраст ≥ 65 години) (вж. точка 4.4). При пациентите над 65 години обаче са налице само ограничени данни.

Кобицистат

Фармакокинетиката на кобицистат при пациенти в старческа възраст (на 65 години и по-възрастни) не е напълно оценена.

Пол

Дарунавир

Популационният фармакокинетичен анализ показва малко по-голяма експозиция на дарунавир (16,8%) при жените, инфектирани с HIV, в сравнение с мъжете. Тази разлика няма клинична значимост.

Кобицистат

Не са установени клинично значими разлики във фармакокинетиката, свързани с пола, за кобицистат.

Бъбречно увреждане

REZOLSTA не е изследван при пациенти с бъбречно увреждане.

Дарунавир

Резултатите от едно проучване за баланс на масите с ¹⁴C-дарунавир с ритонавир показват, че приблизително 7,7% от приложената доза дарунавир се екскретират в урината като непроменен дарунавир.

Въпреки че дарунавир не е проучван при пациенти с бъбречно увреждане, популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на дарунавир не се повлиява значително при инфектирани с HIV пациенти с умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс между 30-60 ml/min, n = 20) (вж. точки 4.2 и 4.4).

Кобицистат

Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1 с тежко бъбречно увреждане (изчислен креатининов клирънс под 30 ml/min). Не са наблюдавани значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с тежко бъбречно увреждане и здравите участници, което съответства на ниския бъбречен клирънс на кобицистат.

Чернодробно увреждане

REZOLSTA не е изследван при пациенти с чернодробно увреждане.

Дарунавир

Дарунавир се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб. Едно изпитване с многократно приложение на дарунавир/ритонавир (600/100 mg) два пъти дневно показва, че общите плазмени концентрации на дарунавир при индивиди с леко (клас А по класификацията на Child-Pugh, n=8) и умерено (клас В по класификацията на Child-Pugh, n=8) чернодробно

увреждане са сравними с тези при здрави индивиди. Същевременно концентрациите на несвързания дарунавир са съответно приблизително 55% (клас А по класификацията на Child-Pugh) и 100% (клас В по класификацията на Child-Pugh) по-високи. Клиничното значение на това повишение не е известно, следователно дарунавир/ритонавир трябва да се използва внимателно при такива пациенти. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на дарунавир все още не е проучен (вж. точки 4.2, 4.3 и 4.4).

Кобицистат

Кобицистат се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб. Проучване на фармакокинетиката на кобицистат е проведено при участници, неинфектирани с HIV-1, с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на кобицистат между участниците с умерено увреждане и здравите участници. Не се налага адаптиране на дозата на REZOLSTA при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Ефектът на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) върху фармакокинетиката на кобицистат не е проучван.

Коинфекция с вируса на хепатит В и/или хепатит С

Има недостатъчни фармакокинетични данни от клиничните изпитвания, за да се определи ефекта на инфекция с вируса на хепатит В и/или С върху фармакокинетиката на дарунавир и кобицистат (вж. точки 4.4 и 4.8).

Бременност и след раждане

Лечението с REZOLSTA по време бременност води до ниска експозиция на дарунавир. При жени, приемащи REZOLSTA през втория триместър от бременността, средните интра-индивидуални стойности на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 49%, 56% и 92% по-ниски, в сравнение с тези след раждането; по време на третия триместър на бременността, стойностите на общия дарунавир C_{max} , AUC_{12h} и C_{min} са съответно 37%, 50% и 89% по-ниски в сравнение с тези след раждането. Несвързаната фракция също значително намалява, включително и понижаване на нивата на C_{min} с около 90%. Основната причина за тези ниски експозиции е съществено понижаване на експозицията на кобицистат вследствие на ензимна индукция, свързана с бременността (вж. по-долу).

Фармакокинетични резултати на общия дарунавир след приложение на дарунавир/кобицистат 800/150 mg веднъж дневно, като част от антиретровирусна схема, по време на втория триместър на бременността, на третия триместър на бременността и след раждането			
Фармакокинетика на общия дарунавир (средно ± SD)	Втори триместър на бременността (n = 7)	Трети триместър на бременността (n = 6)	След раждане (6-12 седмици) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4 340 ± 1 616	4 910 ± 970	7 918 ± 2 199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47 293 ± 19 058	47 991 ± 9 879	99 613 ± 34 862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1 538 ± 1 344

Експозицията на кобицистат е по-ниска по време на бременност, което потенциално води до по-слабо от оптималното потенциране на дарунавир. През втория триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 50%, 63% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането. През третия триместър от бременността стойностите на кобицистат C_{max} , AUC_{24h} и C_{min} са съответно 27%, 49% и 83% по-ниски в сравнение с тези след раждането.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дарунавир

Провеждани са токсикологични проучвания при животни, подложени на експозиция до нива на клиничната експозиция с дарунавир, приложен самостоятелно при мишки, плъхове и кучета и приложен в комбинация с ритонавир при плъхове и кучета.

В токсикологични проучвания с многократно приложение при мишки, плъхове и кучета, са налице само ограничени ефекти от лечението с дарунавир. При гризачи идентифицираните прицелни органи са хемопоетичната система, кръвосъсирващата система, черния дроб и щитовидната жлеза. Наблюдава се променливо, но ограничено намаление на параметрите, свързани с червените кръвни клетки, заедно с увеличение на активираното парциално тромбoplastиново време.

Наблюдават се промени в черния дроб (хепатоцитна хипертрофия, вакуолизация, повишени чернодробни ензими) и щитовидната жлеза (фоликуларна хипертрофия). При плъхове комбинацията от дарунавир с ритонавир води до малко увеличение на ефекта върху параметрите на червените кръвни клетки, черния дроб и щитовидната жлеза и повишена честота на фиброза на островчетата в панкреаса (само при мъжки плъхове) в сравнение с лечение с дарунавир, прилаган самостоятелно. При кучета не се идентифицират значими токсикологични находки или прицелни органи при експозиции, равни на клиничната експозиция при препоръчителната доза.

В едно изпитване, проведено при плъхове, броят на жълтите тела и имплантациите намаляват при наличието на токсичност за майката. Иначе няма ефекти върху чифтосването и фертилитета при лечение с дарунавир до 1 000 mg/kg/ден и нива на експозиция под (AUC – 0,5 пъти) тези при хора при клинично препоръчителната доза. До същите нива на дозата при плъхове и зайци, лекувани с дарунавир, приложен самостоятелно, не се наблюдава тератогенност, нито пък при мишки, лекувани в комбинация с ритонавир. Нивата на експозиция са по-ниски отколкото тези при препоръчаната клинична доза при хора. При оценка на пре- и постнаталното развитие при плъхове, дарунавир със или без ритонавир, води до преходно намаление на наддаването на тегло на поколението преди то да бъде отбито, а също така се наблюдава леко забавяне при отварянето на очите и ушите. Дарунавир в комбинация с ритонавир причинява намаление в броя на малките, които показват реакция на стряскащи шумове на 15-тия ден от кърменето и намаление в броя на новородените плъхове, които оцеляват по време на кърменето. Тези ефекти може да са следствие от експозицията на малките на активното вещество чрез млякото и/или на токсичността при майката. При лечението с дарунавир, прилаган самостоятелно или в комбинация с ритонавир, не се наблюдава засягане на функциите след отбиване. При млади плъхове, получаващи дарунавир до 23 – 26 ден, при някои животни се наблюдава увеличена смъртност с конвулсии. Експозицията в плазмата, черния дроб и мозъка е значително по-висока от тази при възрастни плъхове след приложение на сравними дози в mg/kg между 5 и 11 ден от живота. След 23 ден от живота експозицията е сравнима с тази при възрастни плъхове. Повишената експозиция, изглежда поне отчасти, се дължи на незрелостта на лекарство-метаболизиращите ензими при младите животни. Не се наблюдава свързана с лечението смъртност при млади плъхове, при които са приложени 1 000 mg/kg дарунавир (единична доза) на 26-дневна възраст или 500 mg/kg (многократно доза) от 23-дневна до 50-дневна възраст и експозицията и профилът на токсичност са сравними с наблюдаваните при възрастни плъхове.

Поради несигурност по отношение на степента на развитие на кръвно-мозъчна бариера и на чернодробните ензими при хората REZOLSTA не трябва да се прилага при деца под 3 години.

Дарунавир е оценен за канцерогенен потенциал при прилагане със стомашна сонда на мишки и плъхове до 104 седмици. Прилагани са дневни дози от 150, 450 и 1 000 mg/kg на мишки и дози от 50, 150 и 500 mg/kg на плъхове. Наблюдавано е дозозависимо повишение на честотата на хепатоцелуларни аденоми и карциноми при мъжки и женски животни от двата вида. При мъжки плъхове са забелязани тироидни фоликуларни клетъчни аденоми. Прилагането на дарунавир не предизвиква статистически значимо повишение на честотата на други доброкачествени или злокачествени неоплазми при мишки и плъхове. Смята се, че наблюдаваните хепатоцелуларни и тироидни тумори при гризачи имат ограничено значение при хора. Многократното приложение на дарунавир при плъхове предизвиква индукция на чернодробните микрозомални ензими и повишено елиминиране на тироидните хормони, което предразполага плъховете, но не и хората, към тироидни неоплазми. При най-високите

изследвани дози, системната експозиция на дарунавир, когато е прилаган едновременно с ритонавир, (въз основа на AUC) е между 0,4 и 0,7 пъти (мишки) и 0,7 и 1 пъти (плъхове), в сравнение с тази, наблюдавана при хора при препоръчителни терапевтични дози.

След 2 години прилагане на дарунавир при експозиция равна или под нивото на експозицията при хора, се наблюдават промени в бъбреците при мишки (нефроза) и плъхове (хронична прогресивна нефропатия).

Дарунавир не е мутагенен или генотоксичен в серия *in vitro* и *in vivo* тестове, включително при бактериален тест за обратни мутации (Ames), тест за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Кобицистат

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Не са наблюдавани тератогенни ефекти при проучвания за токсичност за развитието при плъхове и зайци. При плъхове са настъпили промени в осификацията на гръбначния стълб и стерналните сегменти на фетуси при дози, които водят до значима токсичност за майката.

Ex vivo проучвания при зайци и *in vivo* проучвания при кучета предполагат, че кобицистат има малък потенциал за удължаване на QT интервала и може леко да удължи PR интервала, както и да понижи левокамерната функция при средни концентрации поне 10 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната дневна доза от 150 mg.

Дългосрочно проучване за канцерогенност на кобицистат при плъхове показва туморогенен потенциал, специфичен за този животински вид, за който се приема, че не е от значение за хората. Дългосрочно проучване за канцерогенност при мишки не показва канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелоза
Силициев диоксид, колоиден
Силицирана микрокристална целулоза
Кросповидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие на таблетката

Поливинилов алкохол - частично хидролизиран
Макрогол 3350
Титанов диоксид
Талк
Железен оксид, червен
Железен оксид, черен

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6 седмици след отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), съдържаща 30 таблетки, с полипропиленова (PP) запушалка, защитена от деца, с индукционно запечатване. Опаковка по една бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/967/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 ноември 2014 г.

Дата на последно подновяване: 31 юли 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2020

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZOLSTA 800 mg/150 mg филмирани таблетки
дарунавир/кобицистат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат) и 150 mg кобицистат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Да не се използва след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/967/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

rezolsta

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

REZOLSTA 800 mg/150 mg таблетки
дарунавир/кобицистат

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат) и 150 mg кобицистат.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/967/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР - ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

REZOLSTA 800 mg/150 mg филмирани таблетки дарунавир/кобицистат (darunavir/cobicistat)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява REZOLSTA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REZOLSTA
3. Как да приемате REZOLSTA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате REZOLSTA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява REZOLSTA и за какво се използва

Какво представлява REZOLSTA?

REZOLSTA съдържа активните вещества дарунавир и кобицистат.

Дарунавир принадлежи към група лекарства срещу ХИВ, наречени „протеазни инхибитори“, които действат, като намаляват количеството на ХИВ във Вашия организъм до много ниско ниво. Той се прилага с кобицистат, който увеличава количеството на дарунавир в кръвта Ви. Лечението с REZOLSTA ще подобри имунната Ви система (естествените защитни сили на организма) и ще намали риска от развитие на заболявания, свързани с ХИВ инфекцията, но REZOLSTA не е средство за излекуване на ХИВ инфекция.

За какво се използва?

REZOLSTA се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 килограма, които са инфектирани с ХИВ (вижте „Как да приемате REZOLSTA“)

REZOLSTA трябва да се приема в комбинация с други лекарства срещу ХИВ. Вашият лекар ще обсъди с Вас каква комбинация от лекарства е най-подходяща за Вас.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете REZOLSTA

Не приемайте REZOLSTA

- ако сте **алергични** към дарунавир, кобицистат или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате **тежки чернодробни проблеми**. Попитайте Вашия лекар, ако не сте сигурни относно тежестта на чернодробното си заболяване. Може да е необходимо да се проведат някои допълнителни изследвания.

Не комбинирайте REZOLSTA с никое от следните лекарства

Ако приемате някое от тези лекарства, попитайте Вашия лекар за преминаване към друго лекарство.

Лекарство	Предназначение на лекарството
<i>Алфузозин</i>	за лечение на уголемена простата
<i>Амиодарон, бепридил, дронедарон, ивабрадин, хинидин, ранолазин</i>	за лечение на някои сърдечни заболявания, например нарушение на сърдечния ритъм
<i>Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин</i>	за предотвратяване на припадъци
<i>Астемизол или терфенадин</i>	за лечение на алергични симптоми
<i>Колхицин</i> (ако имате бъбречни/чернодробни проблеми)	за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска
<i>Комбинираният продукт лопинавир/ритонавир</i>	лекарство против ХИВ
<i>Рифампицин</i>	за лечение на някои инфекции като туберкулоза
<i>Луразидон, пимозид, кветиапин или сертиндол</i>	за лечение на психични заболявания
<i>Ерго алкалоиди като ерготамин, дихидроерготамин, ергометрин и метилергоновин</i>	за лечение на мигренозно главоболие
<i>Цизаприд</i>	за лечение на някои стомашни заболявания
<i>Жълт кантарион (Hypericum perforatum)</i>	растителен продукт, използван при депресия
<i>Елбасвир/гразопревир</i>	за лечение на инфекция с хепатит С
<i>Ловастатин, симвастатин и ломитапид</i>	за понижаване нивата на холестерола
<i>Триаололам или перорален (приет през устата) мидаололам</i>	да Ви помогне да спите и/или да намали тревожността
<i>Силденафил</i>	за лечение на сърдечно и белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония. Има и други приложения на силденафил. Моля вижте точка „Други лекарства и REZOLSTA“.
<i>Аванафил</i>	за лечение на еректилна дисфункция
<i>Дабигатран, тикагрелор</i>	за предотвратяване слепването на тромбоцитите при лечение на пациенти с инфаркт
<i>Налоксегол</i>	за лечение на запек, предизвикан от опиоиди
<i>Дапoksetин</i>	за лечение на преждевременна еякулация
<i>Домперидон</i>	за лечение на гадене и повръщане

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете REZOLSTA.

Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава от ефективното антиретровирусно лечение. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектирането на други хора.

Хората, които приемат REZOLSTA все още могат да развият инфекции или други заболявания, свързани с ХИВ инфекцията. Трябва редовно да посещавате Вашия лекар.

Хората, приемащи REZOLSTA, може да получат кожен обрив. Нечесто обривът може да стане тежък или потенциално животозастрашаващ. Моля, свържете се с Вашия лекар, когато получите обрив.

При пациенти, приемащи REZOLSTA и ралтегравир (за ХИВ инфекция), може да се появяват обриви (обикновено леки до умерени) по-често, отколкото при пациенти, приемащи отделните лекарства.

REZOLSTA е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече. Ако сте в тази възрастова група, моля, обсъдете с Вашия лекар дали можете да приемате REZOLSTA.

Уверете се, че сте проверили точките по-долу и съобщете на Вашия лекар, ако някоя от тях се отнася за Вас.

- Уведомете Вашия лекар, ако сте имали **проблеми с черния дроб**, включително инфекция с хепатит В или С. Вашият лекар може да оцени колко тежко е чернодробното Ви заболяване, преди да реши дали можете да приемате REZOLSTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако преди сте имали **проблеми с бъбреците**. Вашият лекар внимателно ще прецени дали да Ви лекува с REZOLSTA.
- Уведомете Вашия лекар, ако имате **диабет**. REZOLSTA може да повиши нивата на захарта в кръвта.
- Уведомете незабавно Вашия лекар, ако забележите някакви **симптоми на инфекция** (например увеличени лимфни възли и треска). При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция и прекарани необичайни инфекции, дължащи се на отслабена имунна система (опортюнистични инфекции), признаците и симптомите на възпаление от предишни инфекции може да се появят скоро след започване на лечението за ХИВ. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение на имунния отговор на организма, позволявайки му да се бори с инфекциите, които може да са били налице без очевидни симптоми.
- В допълнение към опортюнистичните инфекции може да настъпят също и **автоимунни нарушения** (състояния, които настъпват, когато имунната система атакува здравата тъкан на организма), след като започнете да приемате лекарства за лечение на Вашата ХИВ инфекция. Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост започваща от ръцете и краката и преминаваща нагоре към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля, информирайте незабавно Вашия лекар, за да Ви се приложи необходимото лечение.
- Уведомете Вашия лекар, ако страдате от **хемофилия**. REZOLSTA може да повиши риска от кървене.
- Уведомете Вашия лекар, ако сте **алергичен(а) към сулфонамиди** (например употребявани за лечение на някои инфекции).
- Кажете на Вашия лекар, ако забележите някакви **мускулно-скелетни проблеми**. Някои пациенти, приемащи комбинирана антиретровирусна терапия, може да развият заболяване на костите, наречено остеонекроза (загиване на костна тъкан, поради прекъсване на притока на кръв към костта). Това е по-вероятно да се случи при продължително лечение за ХИВ, по-тежко увреждане на имунната система, наднормено тегло или употреба на алкохол, или други лекарства, наречени кортикостероиди. Признаците на остеонекроза са скованост в ставите, болки в ставите (особено тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднения при движение. Ако забележите някои от тези симптоми, моля информирайте Вашия лекар.

Деца и юноши

REZOLSTA не е предназначен за употреба при деца под 12 години или с тегло под 40 килограма.

Други лекарства и REZOLSTA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства.

Съществуват някои лекарства, които **не трябва да се комбинират** с REZOLSTA. Те са изброени по-горе под заглавието “Не комбинирайте REZOLSTA с никое от следните лекарства:”.

REZOLSTA не трябва да се употребява с друго антивирусно лекарство, което съдържа подсилваща съставка, или друго антивирусно средство, което изисква подсилване. В някои случаи може да се наложи промяна в дозирането на другите лекарства. Затова винаги

съобщавайте на Вашия лекар, ако приемате други лекарства срещу ХИВ и следвайте стриктно указанията на Вашия лекар за това кои лекарства могат да бъдат комбинирани.

Ефектите на REZOLSTA могат да бъдат намалени, ако приемате някой от следните продукти. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Бозентан* (за лечение на сърдечни заболявания)
- *Дексаметазон* (инжекционен) (кортикостероид)
- *Ефавиренц, етравирин, невирапин* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Рифапентин, рифабутин* (за лечение на бактериални инфекции).

Ефектите на други лекарства могат да бъдат повлияни, ако приемате REZOLSTA. Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Амлодипин, карведилол, дилтиазем, дизопирамид, фелодипин, флекаинид, лидокаин, метопролол, мексилетин, никардипин, нифедипин, пропafenон, тимолол, верапамил* (при сърдечни заболявания), тъй като лечебният ефект или нежеланите реакции на тези лекарства може да се усилят.
- *Апиксабан, едоксабан, ривароксабан, варфарин, клопидогрел* (за намаляване съсирването на кръвта), тъй като техният лечебен ефект или нежелани реакции могат да се променят; може да се наложи Вашият лекар да изследва кръвта Ви.
- *Клоназепам* (за предотвратяване на гърчове).
- Естроген-базирани хормонални контрацептиви и хормонозаместителна терапия. REZOLSTA може да намали тяхната ефективност. Когато се използват за предпазване от забременяване, се препоръчват алтернативни методи на нехормонална контрацепция.
- *Етинилестрадиол/дроспиренон*. REZOLSTA може да повиши риска от повишаване на нивата на калий от дроспиренон.
- *Аторвастатин, флувастатин, питавастатин, правастатин, розувастатин* (за понижаване нивата на холестерол). Рискът от увреждане на мускулите може да се увеличи. Вашият лекар ще прецени коя схема за намаляване на холестерола е най-добра за Вашата конкретна ситуация.
- *Циклоспорин, еверолимус, такролимус, сиролимус* (за потискане на имунната Ви система), тъй като може да се увеличат лечебният ефект или нежеланите реакции на тези лекарствени продукти. Вашият лекар може да пожелае да проведе някои допълнителни изследвания.
- *Кортикостероиди, включително бетаметазон, будезонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон*. Тези лекарства се използват за лечение на алергии, астма, възпалителни заболявания на червата, възпалителни заболявания на очите, ставите и мускулите, както и други възпалителни заболявания. Ако не могат да се използват алтернативи, употребата му трябва да става само след медицинска оценка и при внимателно проследяване от Вашия лекар за нежелани реакции на кортикостероидите.
- *Бупренорфин/налоксон, метадон* (лекарства за лечение на опиоидна зависимост)
- *Салметерол* (лекарство за лечение на астма)
- *Артеметер/лумефантрин* (комбинирано лекарство за лечение на малария)
- *Дазатиниб, иринотекан, нилотиниб, винбластин, винкрестин* (лекарства за лечение на рак)
- *Перфеназин, рисперидон, тиоридазин* (лекарства за психични заболявания)
- *Клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам* (лекарства за лечение на нарушения на съня или тревожност)
- *Силденафил, тадалафил, вardenafil* (за еректилна дисфункция или за лечение на сърдечно и белодробно заболяване, наречено белодробна артериална хипертония)
- *Глекапревир/пибрентазвир* (за лечение на инфекция с хепатит С).
- *Фезотеродин, солифенацин* (за лечение на урологични нарушения).

Дозата на други лекарства може да се наложи да бъде променена, защото лечебният ефект или нежеланите реакции на REZOLSTA или на другите лекарства, могат да се променят при комбиниране.

Уведомете Вашия лекар, ако приемате:

- *Алфентанил* (инжекционно болкоуспокояващо със силно и кратко действие, което се използва при хирургични процедури)
- *Дигоксин* (за лечение на някои сърдечни заболявания)
- *Кларитромицин* (антибиотик)
- *Клотримазол, флуконазол, итраконазол, изавуконазол, позаконазол* (срещу гъбични инфекции). *Вориконазол* трябва да се приема само след медицинска преценка.
- *Рифабутин* (срещу бактериални инфекции)
- *Тадалафил, силденафил, варденафил* (при еректилна дисфункция или високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове)
- *Амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, пароксетин, сертралин, тразодон* (за лечение на депресия и тревожност)
- *Маравирок* (за лечение на ХИВ инфекция)
- *Колхицин* (за лечение на подагра или фамилна (наследствена) средиземноморска треска). Ако имате бъбречно и/или чернодробно увреждане вижте точка "Не комбинирайте REZOLSTA с никое от следните лекарства".
- *Бозентан* (за лечение на високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове)
- *Буспирон, клоразепат, диазепам, естазолам, флуразепам, золпидем, мидазолам, когато се използва за инжектиране* (лекарства за лечение на проблеми със съня и/или тревожност)
- *Метформин* (за лечение на диабет тип 2)
- *Фентанил, оксикодон, трамадол* (за лечение на болка).

Това **не** е пълният списък от лекарства. Уведомете Вашия лекар за **всички** лекарства, които приемате.

Бременност и кърмене

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако сте бременна, планирате бременност или кърмите. Бременни или майки, които кърмят не трябва да приемат REZOLSTA. Препоръчва се жените, заразени с ХИВ, да не кърмят децата си, тъй като има вероятност от една страна кърмачето Ви да бъде инфектирано с ХИВ посредством кърмата, а от друга поради неизвестния ефект на лекарството върху Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Не работете с машини и не шофирайте, ако се чувствате замаяни след приема на REZOLSTA.

REZOLSTA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) натаблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате REZOLSTA

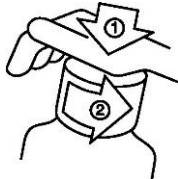
Винаги приемайте това лекарство, точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Трябва да приемате REZOLSTA всеки ден и винаги с храна. Действието на REZOLSTA не е ефективно без храна. Трябва да се нахраните или да приемете лека закуска 30 минути преди приема на REZOLSTA. Видът на храната не е от значение.

- Погълчайте таблетката цяла с напитка, като вода или мляко. Ако имате затруднения с поглъщането на REZOLSTA, кажете на Вашия лекар. Таблетката може да се раздели с помощта на резец за таблетки, като цялата доза (двете половини) трябва да се приеме веднага след това с напитка като вода или мляко.

- Приемайте останалите си лекарства срещу ХИВ, прилагани в комбинация с REZOLSTA, съгласно препоръките на Вашия лекар.

Сваляне на защитената от деца запушалка



Пластмасовата бутилка е затворена със защитена от деца запушалка и трябва да бъде отворена по следния начин:

- Натиснете пластмасовата запушалка надолу, като същевременно я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка.
- Махнете отвинтената запушалка.

Ако сте приели повече от необходимата доза REZOLSTA

Свържете се незабавно с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете REZOLSTA

Ако забележите това **в рамките на 12 часа**, трябва да вземете таблетката незабавно. Винаги я приемайте с храна. Ако забележите **след 12 часа**, тогава пропуснете този прием и вземете следващите дози, както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако повърнете след приема на REZOLSTA

Ако повърнете **в рамките на 4 часа** от приема на лекарството, възможно най-скоро трябва да приемете друга доза REZOLSTA с храна. Ако повърнете **след повече от 4 часа** от приема на лекарството, тогава не трябва да приемате друга доза REZOLSTA до следващото обичайно планирано време.

Свържете се с Вашия лекар, **ако не сте сигурни** какво да правите, когато пропуснете доза или повърнете.

Не спирайте да приемате REZOLSTA, преди първо да се консултирате с Вашия лекар

След като лечението е започнато, то не трябва да се спира без указания от лекаря.

Лекарствата против ХИВ може да Ви накарат да се почувствате по-добре. Дори, когато се чувствате по-добре, не прекратявайте приема на REZOLSTA. Консултирайте се първо с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяване на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар, ако развиете някоя от следните нежелани реакции.

Съобщавани са проблеми с черния дроб, които понякога може да са тежки. Вашият лекар трябва да Ви направи изследвания на кръвта преди да започнете лечението с REZOLSTA. Ако имате хронична инфекция с хепатит В или С, Вашият лекар трябва да Ви прави по-често кръвни изследвания, защото при Вас има по-голяма вероятност от възникване на проблеми с черния дроб. Говорете с Вашия лекар за признаците и симптомите, свързани с проблеми с черния дроб. Някои от тях са пожълтяване на кожата или бялата част на очите, тъмна урина (с

цвет на чай), изпращения с много светъл цвят (изхождания), гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка и неприятно усещане отдясно под ребрата.

Честа нежелана реакция към REZOLSTA е кожен обрив (по-често когато се прилага в комбинация с ралтегравир), сърбеж. Обривът обикновено е лек до умерен. Кожният обрив може също така да бъде симптом на рядко, тежко заболяване. Затова е важно да говорите с Вашия лекар, ако получите обрив. Вашият лекар ще Ви посъветва какво да правите при такива симптоми и дали REZOLSTA трябва да се спре.

Други тежки нежелани реакции, наблюдавани при 1 на 10 пациенти, са диабет. Възпаление на панкреаса (панкреатит) се съобщава при 1 на 100 пациенти.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- диария, гадене.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- алергични реакции като, сърбеж
- намален апетит
- необичайни сънища
- повръщане, болка или подуване на корема, нарушено храносмилане, газове
- болки в мускулите
- умора
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания, например някои изследвания на черния дроб или бъбреците. Вашият лекар ще Ви обясни това.
- слабост.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- симптоми на инфекция или на аутоимунни нарушения (възпалителен синдром при имунно възстановяване)
- остеонекроза (загиване на костна тъкан поради прекъсване на притока на кръв към костта)
- уголемяване на гърдите
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания на панкреаса, високо ниво на захар, отклонения в нивата на „липидите“ (мастите). Вашият лекар ще Ви обясни това.
- алергични реакции като копривна треска (уртикария), тежък оток на кожата и други тъкани (най-често на устните или на очите)
- тежък обрив с образуване на мехури и лющене на кожата, особено около устата, носа, очите и половите органи.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- реакция, наречена DRESS [тежък обрив, който може да бъде придружен от висока температура, умора, подуване на лицето или лимфните възли, увеличаване на еозинофилите (вид бели кръвни клетки), ефекти върху черния дроб, бъбреците или белите дробове].

Нежелани реакции с неизвестна честота: обрив, който може да стане тежък или потенциално животозастрашаващ:

- обрив с мехури и лющене на кожата по голяма част от тялото
- червен обрив, покрит с малки пълни с гной подутини, които могат да се разпространят по тялото, понякога с треска.

Някои нежелани реакции са типични за лекарствата срещу ХИВ, които са от същата група както REZOLSTA. Това са:

- мускулна болка, чувствителност или слабост. В редки случаи тези мускулни нарушения са били сериозни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате REZOLSTA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не използвайте това лекарство след 6 седмици от първото отваряне на бутилката.

REZOLSTA не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа REZOLSTA

- Активните вещества са дарунавир и кобицистат. Всяка таблетка съдържа 800 mg дарунавир (като етанолат) и 150 mg кобицистат.
- Другите съставки са: хипромелоза, силицирана микрокристална целулоза, колоиден силициев диоксид, кросповидон и магнезиев стеарат. Филмовото покритие съдържа частично хидролизиран поливинилов алкохол, титанов диоксид, полиетилен гликол (макрогол), талк, червен железен оксид и черен железен оксид.

Как изглежда REZOLSTA и какво съдържа опаковката

Филмирана розова таблетка с овална форма, с означение TG от едната страна, 800 от другата страна.

30 таблетки в пластмасова бутилка.

Притежател на разрешението за употреба

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Белгия

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Дата на последно преразглеждане на листовката 09/2020.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.