

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REZOLSTA 800 mg/150 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 800 mg darunavire karşılık gelen 867,28 mg darunavir etanolat ve 150 mg kobisistat içerir.

Yardımcı maddeler:

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir yüzünde "800" ve diğer yüzünde "TG" baskısı olan oval biçimli 23 mm x 11.5 mm pembe tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REZOLSTA 18 yaş ve üzeri yetişkin hastalardaki insan immün yetersizlik virüsü-1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde, diğer antiretroviral tıbbi ürünlerle kombine kullanımda endikedir. Genotipik testler, REZOLSTA kullanımında rehberlik etmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

HIV enfeksiyonunun yönetiminde deneyimli doktorlar tarafından tedaviye başlanmalıdır.

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi

REZOLSTA ile tedavinin başlatılmasından sonra hastalara doktorlarının talimatı olmaksızın dozajı değiştirmemeleri veya ilacı kesmemeleri önerilmelidir.

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olmayan hastalar

Önerilen doz rejimi bir REZOLSTA film kaplı tabletin günde bir kez yemeklerle birlikte alınmasıdır.

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan hastalar

Antiretroviral tıbbi ürünler deneyimi olan, darunavir direnciyle ilişkili mutasyon göstermeyen (DRV-RAM'lar)* ve plazma HIV-1 RNA<100,000 kopya/ml ve CD4+ hücre sayımı ≥ 100 hücre $\times 10^6/l$ olan hastalarda günde bir kez bir REZOLSTA film kaplı tablet yemeklerle birlikte alınabilir (bkz. Bölüm 4.1).

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

Tüm diğer ART deneyimi olan ya da HIV-1 genotip testi bulunmayan tüm hastalarda, REZOLSTA uygun değildir ve başka bir antiretroviral rejim kullanılmalıdır. Dozlama bilgisi için diğer antiretroviral ajanların Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Hem darunavir hem de kobisistat dozunun tam olarak alındığından emin olmak için tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Hastalar, REZOLSTA'nın yemekten sonraki 30 dakika içerisinde alınması hakkında bilgilendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Unutulan doz için öneri

Eğer REZOLSTA alınması gereken zamanda unutulduğunda 12 saat içinde hatırlanırsa, reçetelenen REZOLSTA dozunun yiyeceklerle birlikte mümkün olduğu kadar çabuk alınması konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. Eğer alınması gereken zamandan 12 saat sonra fark edilirse, unutulmuş doz alınmamalıdır ve hasta olağan doz takvimine kaldığı yerden devam etmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatric popülasyon:

Bu popülasyona dair bilgiler kısıtlı olduğundan, REZOLSTA 65 yaş üzer hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda REZOLSTA kullanımına ilişkin farmakokinetik veri mevcut değildir.

Darunavir ve kobisistat hepatik sistem tarafından metabolize edilir. Darunavir/ritonavir ve kobisistat ile yapılan ayrı çalışmalar, hafif (Child-Pugh Sınıf A) veya orta derecede (Child-Pugh Sınıf B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önermemektedir. Ancak, REZOLSTA bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda darunavir ve kobisistat kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Ciddi karaciğer yetmezliği, darunavir ve/veya kobisistata maruziyetin artışı ve güvenilirlik profiline kötüleşmesiyle sonuçlanabilir. Bu nedenle, REZOLSTA ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Kobisistatin, tübüler kreatinin sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle tahmini kreatinin klirensini azalttığı gösterilmiştir. Birlikte uygulanan ajanın (örn. emtrisitabin, lamivudin, tenofovir disoproksil (fumarat, fosfat veya süksinat olarak) veya adefovir dipivoksil) dozunun kreatinin klirensi nedeniyle ayarlanması gereken, kreatinin klirensi 70 ml/dk'nin altında olan hastalarda REZOLSTA başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Kobisistat ve darunavirin renal eliminasyonu çok sınırlı olduğundan, böbrek yetmezliği olan hastalar için özel tedbirler veya REZOLSTA doz ayarlamaları gerekli değildir. Darunavir, kobisistat veya ikisinin kombinasyonu, diyaliz alan hastalarda çalışılmamıştır ve dolayısıyla bu hastalar için öneride bulunulamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Daha fazla bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

REZOLSTA'nın, 3-17 yaş pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3). 18 yaş altında kullanımı önerilmemektedir. Bu konuda veri bulunmamaktadır. REZOLSTA, güvenlilik konuları nedeniyle 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

Gebelik ve doğum sonrası

Gebelik sırasında REZOLSTA ile tedavi darunavir maruziyetinde azalmaya neden olur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Bu nedenle, gebelik sırasında REZOLSTA ile tedaviye başlanmamalı ve REZOLSTA ile tedavi sırasında hamile kalan kadınlar alternatif bir tedavi rejimine geçiş yapmalıdır, bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6. Alternatif olarak darunavir/ritonavir düşünülebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir.

Şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.

Aşağıdaki tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması terapötik etkinin kaybına yol açabilir, (bkz. Bölüm 4.5):

- Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (antikonvülsanlar),
- Rifampisin (antimikobakteriyel),
- Lopinavir/ritonavir (antiviral),
- Sarı kantaron (*Hypericum perforatum*) (bitkisel ürün).

Aşağıdaki tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici advers reaksiyonlara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5):

- Alfuzosin (alfa 1-adrenoreseptör antagonisti),
- Amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin, ranolazin (antiaritmik/antianginal ilaçlar),
- Astemizol, terfenadin (antihistaminikler),
- Böbrek ve/veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanıldığında kolşisin (gut ilacı) (bkz. Bölüm 4.5),
- Rifampisin (antimikobakteriyel),
- Ergot türevleri (örneğin; dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin),
- Sisaprid (gastrointestinal motilite ajanları),
- Lurasidon, pimozid, ketiapin, sertindol (nöroleptikler/antipsikotikler) (bkz. Bölüm 4.5),
- Elbasvir/grazoprevir (hepatit C virüsü için direkt etkili antiviral)
- Triazolam, ağızdan alınan midazolam (sedatifler/hipnotikler) (parenteral olarak alınan midazolam hakkında uyarı için, bkz. Bölüm 4.5)],
- Sildenafil (pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanıldığında), avanafil (PDE-5 inhibitörleri),
- Simvastatin, lovastatin ve lomitapid (Lipid modifiye eden ajanlar) (bkz. Bölüm 4.5),
- Tikagrelor (trombosit agregasyon inhibitörü).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antiretroviral tedaviyle etkili viral supresyonun cinsel yolla bulaşma riskini önemli ölçüde azalttığı kanıtlanmışsa da, küçük bir risk göz ardı edilememektedir. Bulaşmanın önlenmesi için tedbirler ulusal kılavuzlara uygun şekilde alınmalıdır.

Virolojik cevabın düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Virolojik başarısızlık veya virolojik cevabın kaybı durumunda, direnç testi yapılmalıdır.

Darunavir ağırlıklı olarak α 1-asit glikoproteine bağlanır. Bu protein bağlanması, bağlanma saturasyonu için konsantrasyona bağımlıdır. Bu nedenle, α 1-asit glikoproteine yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünlerin protein yer değiştirmesi göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.5).

Antiretroviral tedavi (ART) deneyimi olan hastalar:

Tedavi deneyimi olan hastalarda REZOLSTA, bir veya birden fazla DRV-RAM gösteren veya HIV-1 RNA \geq 100.000 kopya/ml veya CD4+ hücre sayımı <100 hücre $\times 10^6/l$ olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2). ≥ 2 NRTI dışındaki optimize edilmiş arkaplan rejimleriyle (OBR) kombinasyonlar bu popülasyonda çalışılmamıştır. B dışında HIV-1 suşları bulunan hastalar için sınırlı veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Gebelik

Gebeliğin ikinci ve üçüncü üç aylık döneminde darunavir/kobisistat 800/150 mg ile tedavinin Cmin düzeylerinde yaklaşık %90 azalma olacak şekilde, darunavir maruziyetinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2). Kobisistat düzeyleri azalır ve yeterince güçlendirici etki sağlamayabilir. Darunavir maruziyetindeki bu önemli azalma virolojik başarısızlığa neden olabilir ve HIV enfeksiyonunun anneden çocuğa geçme riskini artırabilir. Bu nedenle, gebelik sırasında REZOLSTA ile tedaviye başlanmamalı ve REZOLSTA ile tedavi sırasında hamile kalan kadınlar alternatif bir tedavi rejimine geçiş yapmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6). Alternatif olarak düşük doz ritonavir uygulaması düşünülebilir.

İnsanlara Ait Veriler

Darunavir/Kobisistat: Arka plan rejimiyle kombine olarak REZOLSTA, çalışmaya alınmadan önce REZOLSTA almakta olup çalışma süresince REZOLSTA tedavisine devam etmeye istekli olan yedi gebe kadının dâhil edildiği bir klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Çalışma dönemi, ikinci ve üçüncü trimesterleri ve doğumdan 12 hafta sonrasını içermiştir. Altı gebe kadın çalışmayı tamamlamıştır.

Antiretroviral rejimin bir bölümü olarak darunavir ve kobisistata maruziyet, doğum sonrası döneme kıyasla gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde önemli ölçüde daha düşük olmuştur.

Çalışmayı tamamlayan altı gebe kadının 1'i, üçüncü trimester vizitinden doğum sonrası döneme kadar HIV-1 RNA >1,000 kopya/mL ile virolojik başarısızlık yaşamıştır. Beş gebe kadın ise çalışma dönemi boyunca virolojik yanıtı (HIV RNA < 50 kopya/mL) sürdürmüştür. Gebelik sırasında REZOLSTA tedavisine başlandığında elde edilen virolojik yanıtla ilişkin klinik veriler mevcut değildir.

Yaşlılar:

REZOLSTA'nın 65 yaş ve üzerindeki hastalarda kullanımına ilişkin mevcut bilgiler sınırlı olduğundan, karaciğer fonksiyonlarında azalma ve eş zamanlı başka bir hastalık ya da diğer tedavilerin çok daha sık görülme olasılığı nedeniyle, yaşlı hastalarda REZOLSTA uygulamasında dikkatli davranılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Ciddi cilt reaksiyonları:

Darunavir/ritonavir klinik geliştirme programı (N=3,063) sırasında, hastaların %0.4'ünde ateş ve/veya transaminaz artışının eşlik edebileceği ciddi cilt reaksiyonları bildirilmiştir. DRESS (İlaca Bağlı Döküntü ile birlikte Eozinofili ve Sistemik Semptomlar) ve Stevens-Johnson Sendromu nadiren (<%0.1) ve pazarlama sonrası deneyim sırasında toksik epidermal nekroliz ve akut jeneralize ekzantematöz püstüloz bildirilmiştir. Ciddi cilt reaksiyonu belirti veya semptomları gelişmesi halinde REZOLSTA tedavisi hemen kesilmelidir. Bunlar, şiddetli döküntü veya ateşlenmenin eşlik ettiği döküntü, genel kırıklık, halsizlik, kas veya eklem ağrıları, içi sıvı dolu kabartılar, oral lezyonlar, konjunktivit, hepatit ve/veya eozinofiliyi içermektedir fakat bunlarla sınırlı değildir.

Döküntü, raltegravir olmadan darunavir/ritonavir veya darunavir/ritonavir olmadan raltegravir alan hastalara göre darunavir/ritonavir + raltegravir içeren rejimlerle tedavi gören deneyimli hastalarda daha sık meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Sülfonamid alerjisi:

Darunavir bir sülfonamid kısmı içermektedir. REZOLSTA, bilinen sülfonamid alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hepatotoksisite:

Darunavir/ritonavir kullanımında ilaçla indüklenen hepatit (örneğin; akut hepatit, sitolitik hepatit) bildirilmiştir. Klinik geliştirme programı (N=3,063) sırasında, darunavir/ritonavir ile kombine antiretroviral tedavi gören hastaların %0.5'inde hepatit bildirilmiştir. Kronik aktif hepatit B veya C dahil önceden karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda şiddetli ve potansiyel olarak ölümcül hepatik advers reaksiyonları içeren karaciğer fonksiyon anomalileri için artmış risk söz konusudur. Hepatit B veya C için eşlik eden antiviral terapi uygulanması durumunda, bu tıbbi ürünler için lütfen ilgili ürün bilgilerine bakınız.

REZOLSTA tedavisine başlanmadan önce uygun laboratuvar testleri gerçekleştirilmeli ve hastalar tedavi süresince izlenmelidir. Altta yatan kronik hepatit, siroz hastalığı bulunan hastalarda veya özellikle REZOLSTA tedavisinin ilk birkaç ayı esnasında tedavi öncesi transaminaz yükselmesi olan hastalarda artan AST/ALT takibi düşünülmelidir.

REZOLSTA kullanan hastalarda yeni veya kötüleşen karaciğer fonksiyon bozukluğu (klinik açıdan anlamlı karaciğer enzimleri artışı ve/veya halsizlik, anoreksi, mide bulantısı, sarılık, koyu idrar, karaciğerde hassasiyet, hepatomegali gibi semptomlar dahil) kanıtı varsa, gecikmeden tedaviye ara verilmesi veya bırakılması düşünülmelidir.

Bir arada başka hastalıkları da olan bireyler:

Karaciğer yetmezliği:

Altta yatan ciddi karaciğer hastalıkları olan hastalarda REZOLSTA, darunavir ya da kobisistatinin güvenilirlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, REZOLSTA ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Serbest darunavir plazma konsantrasyonunun yükselmesine bağlı olarak, hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

Kobisistatinin, tübüler kreatinin sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle tahmini kreatinin klirensini azalttığı gösterilmiştir. REZOLSTA, tahmini kreatinin klirensinin birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin doz ayarlamaları dahil olmak üzere klinik yönetimlerinin koşullarını yönlendirmek için kullanıldığı hastalara uygulandığında, tahmini kreatinin klirensinde azalmaya yol açan bu serum kreatinin üzerindeki etki dikkate alınmalıdır. Daha fazla bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

REZOLSTA, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması gerektiren bir veya birden fazla ajanla

birlikte uygulandığında (örn. emtrisitabin, lamivudin, tenofovir disoproksil (fumarat, fosfat veya süksinat olarak) veya adefovir dipivoksil) kreatinin klirensi 70 ml/dk'den az olan hastalarda başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel önlem veya doz ayarlaması gerekmemektedir. Darunavir ve kobisistatin her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, bunların hemodiyaliz ya da periton diyalizi yoluyla önemli ölçüde atılması olası değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Tenofovir disoproksil ve kobisistatin birlikte uygulanmasının, kobisistat olmaksızın tenofovir disoproksil içeren rejimlere kıyasla daha büyük renal advers reaksiyonlar riskiyle ilişkili olup olmadığını belirlemek için yeterli veri mevcut değildir.

Hemofili hastaları:

HIV PI'ları ile tedavi edilen hemofili tip A ve B hastalarında, spontan deri hematomları ve hemartroz dahil olmak üzere kanama artışı olduğu bildirilmiştir. Bazı hastalarda ek faktör VIII verilmiştir. Bildirilen olguların yarısından fazlasında HIV PI tedavisi sürdürülmüş ya da tedavinin bırakılmış olması durumunda tedaviye yeniden başlanmıştır. Etki mekanizması açıklanmamış olmakla birlikte, nedensel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, hemofili hastaları kanama artışı olasılığından haberdar edilmelidir.

Vücut ağırlığı ve metabolik parametreler:

Antiretroviral tedavi sırasında vücut ağırlığında ve kan lipidleri ve glikozu düzeylerinde bir artış meydana gelebilir. Bu tür değişiklikler, kısmen hastalık kontrolü ve yaşam biçimi ile bağlantılı olabilir. Lipidler için bazı durumlarda tedavi etkisi olduğuna dair bulguya rastlanırken, kilo alımı için bu durumu herhangi bir tedaviye bağlayan kuvvetli bir bulgu mevcut değildir. Kan lipidleri ve glikozunun takibi için, belirlenmiş HIV tedavi kılavuzlarına başvurulmaktadır. Lipid bozuklukları klinik açıdan uygun şekilde yönetilmelidir.

Osteonekroz:

Etiyoloji multifaktöriyel kabul edilse de (kortikosteroid kullanımı, alkol tüketimi, ciddi immünosupresyon, yüksek vücut kütle indeksi dahil), osteonekroz vakaları özellikle ileri derece HIV hastalarında ve/veya uzun dönem kombine antiretroviral tedaviye (KART) maruz kalan hastalarda rapor edilmiştir. Hastaların eklem ağrısı ve acısı, eklem sertliği veya hareket etmede güçlük çekmeleri durumunda doktora başvurmaları önerilir.

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu:

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlatılması sırasında ciddi immün yetersizliği olan HIV ile enfekte olmuş hastalarda, asemptomatik ya da rezidüel fırsatçı patojenlere karşı enflamatuvar bir reaksiyon ortaya çıkabilir ve ciddi klinik durumlara ya da semptomların ağırlaşmasına neden olabilir. Tipik olarak bu tip reaksiyonlar KART'ın başlatıldığı ilk haftalar ya da aylarda gözlenmektedir. İlgili örnekler arasında sitomegalovirüs retiniti, jeneralize ve/veya fokal mikobakteriyel enfeksiyonlar ve *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii* olarak da bilinir) pnömonisi yer almaktadır. Her bir enflamatuvar belirti değerlendirilmeli ve gerekli olduğunda tedavi başlatılmalıdır. Ayrıca, herpes simpleks ve herpes zoster reaktivasyonu düşük doz ritonavirle uygulanan darunavirli klinik çalışmalarda gözlenmiştir.

İmmün reaktivasyon zemininde otoimmün bozuklukların da oluştuğu bildirilmiştir (Graves hastalığı gibi); ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri daha değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tıbbi ürünlerle etkileşimler:

Yaşamı tehdit eden ve ölümcül ilaç etkileşimleri CYP3A ve P-glikoprotein'in güçlü inhibitörleriyle ve kolşisin ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

Farmako-güçlendirme gerektiren başka antiretrovirallerle kombinasyon için dozlama önerileri belirlenmediğinden, REZOLSTA bu tür antiretrovirallerle kombine olarak kullanılmalıdır. REZOLSTA, ritonavir içeren ürünlerle veya ritonavir ya da kobisistat içeren rejimlerle eşzamanlı olarak kullanılmalıdır.

Ritonavirin aksine, kobisistat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya UGT1A1'in indükleyicisi değildir. Farmako-güçlendirici olarak ritonavirden kobisistata geçiş yapılırken, özellikle de birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin dozları farmako-güçlendirici olarak ritonavir kullanımı sırasında titre edilmiş ya da ayarlanmışsa, REZOLSTA tedavisinin ilk iki haftasında dikkatli olunmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

REZOLSTA'nın 3-17 yaş pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmemektedir. REZOLSTA, 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.3).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

REZOLSTA darunavir ve kobisistat içerdiğinden, darunavir (kobisistat veya düşük doz ritonavir ile kombine olarak) veya kobisistat ile tanımlanmış olan etkileşimler REZOLSTA ile oluşabilecek etkileşimleri belirlemektedir. Darunavir/kobisistat, darunavir/ritonavir ve kobisistat ile etkileşim çalışmaları yalnızca yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

Darunavir/kobisistattan etkilenebilecek tıbbi ürünler

Darunavir CYP3A'nın inhibitörü, CYP2D6'nın zayıf inhibitörü ve P-gp'nin inhibitörüdür. Kobisistat, CYP3A'nın mekanizma temelli inhibitörü ve zayıf bir CYP2D6 inhibitörüdür. Kobisistat p-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 ve OATP1B3 transporterlerini inhibe eder. Kobisistatın bu transporterlerin substratları olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması, birlikte kullanılan tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olabilir. Kobisistatın CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 veya CYP2C19'u inhibe etmesi beklenmemektedir. Kobisistatın CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 veya P-gp (MDR1)'yi indüklemesi beklenmemektedir. Darunavir/kobisistatın esas olarak CYP3A ile metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması bu tip tıbbi ürünlere sistemik maruz kalımda artışa yol açabilir ve bunların kendi terapötik etkisini ve advers reaksiyonlarını arttırabilir veya süresini uzatabilir.

Bu nedenle, REZOLSTA klirens açısından CYP3A'ya büyük oranda bağlı olan ve artmış sistemik maruz kalımın ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkilendirildiği tıbbi ürünlerle (dar terapötik indeks) kombine edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Darunavir/kobisistat maruziyetini etkileyen tıbbi ürünler

Darunavir ve kobisistat CYP3A ile metabolize edilir. CYP3A aktivitesini indükleyen tıbbi ürünlerin darunavir ve kobisistat klirensini arttırması beklenir ve darunavir ve kobisistatın plazma konsantrasyonlarının azalmasına yol açar (örn. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampisin, rifapentin, rifabutin, sarı kantaron) (bkz. Bölüm 4.3 ve Etkileşim tablosu).

REZOLSTA'nın CYP3A'yı inhibe eden diğer tıbbi ürünler ile birlikte uygulanması, darunavir ve kobisistatın klirensini azaltarak darunavir ve kobisistatın plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir (örn. ketokonazol ve klotrimazol gibi sistemik azoller). Bu etkileşimler aşağıdaki etkileşim tablosunda tanımlanmaktadır.

REZOLSTA, ritonavir veya kobisistat içeren ürünler ve rejimlerle eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır. REZOLSTA, REZOLSTA'nın tek bileşenleriyle (darunavir veya kobisistat) kombine olarak kullanılmamalıdır. Farmako-güçlendirme gerektiren başka antiretrovirallerle kombinasyon için dozlama önerileri belirlenmediğinden, REZOLSTA bu tür antiretrovirallerle kombine olarak kullanılmamalıdır.

Etkileşim tablosu

REZOLSTA ile antiretroviral ve non-antiretroviral tıbbi ürünler arasında olması beklenen etkileşimler aşağıdaki tabloda listelenmiştir ve darunavir/ritonavirle, darunavir/kobisistat ve kobisistatla tanımlanan etkileşimlere dayanmaktadır.

Darunavirin etkileşim profili, ritonavir veya kobisistatın farmakokinetik güçlendirici olarak kullanılıp kullanılmadığına bağlıdır, bu nedenle darunavirin birlikte kullanılan ilaçla kullanımı için farklı öneriler bulunabilir. Aşağıdaki tabloda, REZOLSTA'ya yönelik önerilerin düşük doz ritonavir ile güçlendirilmiş darunavire yönelik olanlardan ne zaman farklı olduğu belirtilmektedir. Daha fazla bilgi için PREZISTA'nın Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

DİĞER TIBBİ ÜRÜNLERLE ETKİLEŞİMLER VE DOZ ÖNERİLERİ		
Terapötik alana göre tıbbi ürünler	Etkileşim	Birlikte uygulamaya yönelik tavsiyeler
HIV ANTİRETROVİRALLERİ		
İntegraz zincir transfer inhibitörleri		
Dolutegravir	Teorik değerlendirmelere dayanarak dolutegravirin REZOLSTA'nın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmemektedir.	REZOLSTA ve dolutegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
Raltegravir	Bazı klinik çalışmalarda raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonlarında küçük bir azalmaya yol açabileceği	Mevcut veriler temelinde raltegravirin darunavir plazma konsantrasyonları üzerindeki etkisinin klinik

	izlenimi oluşmuştur.	önem taşımadığı gözükmemektedir; REZOLSTA ve raltegravir doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
HIV Nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NRTI'lar)		
Didanosin Günde bir kez 400 mg	Teorik değerlendirmeye göre mekanistik etkileşim beklenmemektedir.	REZOLSTA ve didanosin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. Didanosin REZOLSTA ile birlikte uygulandığında, yemeklerle birlikte alınan REZOLSTA'dan 1 saat önce ya da 2 saat sonra aç karnına alınmalıdır.
Tenofovir disoproksil* *çalışma tenofovir disoproksil fumarat ile yapılmıştır	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın tenofovirin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (P- glikoprotein inhibisyonu)	REZOLSTA ve tenofovir disoproksil doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir. REZOLSTA tenofovir disoproksil ile kombine edildiğinde, özellikle altta yatan sistemik ya da renal hastalığı olan hastalarda veya nefrotoksik ajanlar almakta olan hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi endike olabilir.
Emtrisitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	REZOLSTA ile birlikte kullanıldığında önerilen emtrisitabin/tenofovir alafenamid günlük tek doz 200/10 mg'dır.
Abakavir Emtrisitabin	Primer olarak renal yolla atılan diğer NRTI'ların	REZOLSTA, bu NRTI'lar ile doz ayarlaması

Lamivudin Stavudin Zidovudin	(emtrisitabin, lamivudin, stavudin ve zidovudin) atılım yollarının farklı olmasına ve abakavir metabolizmasında CYP'nin aracılık etmemesine dayanarak, bu tıbbi bileşikler ile REZOLSTA arasında herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.	yapılmaksızın kullanılabilir.
HIV Non-nükleosid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTI'lar)		
Efavirenz	Teorik değerlendirmelere dayanarak efavirenzin darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu)	REZOLSTA'nın efavirenz ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Bu öneri, ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden farklıdır. İlave ayrıntılar için darunavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
Etravirin	Teorik değerlendirmelere dayanarak etravirinin darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu)	REZOLSTA'nın etravirin ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Bu öneri, ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden farklıdır. İlave ayrıntılar için darunavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
Nevirapin	Teorik değerlendirmelere dayanarak nevirapinin darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir (CYP3A indüksiyonu). REZOLSTA'nın nevirapinin	REZOLSTA'nın nevirapin ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Bu öneri, ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden farklıdır. İlave ayrıntılar için darunavirin Kısa Ürün

	plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Bilgisine bakınız.
Rilpivirin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın rilpivirinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Rilpivirin konsantrasyonlarındaki artış klinik olarak anlamlı kabul edilmediğinden, REZOLSTA ve rilpivirin doz ayarlaması yapılmaksızın kullanılabilir.
CCR5 ANTAGONİSTİ		
Maravirok Günde iki kez 150 mg	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın maravirokun plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA ile kombine olarak kullanıldığında, maravirok dozu günde iki kez 150 mg olmalıdır. İlave ayrıntılar için, maravirok Kısa Ürün Bilgisine bakınız.
α1-ADRENORESEPTÖR ANTAGONİSTİ		
Alfuzosin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın alfuzosin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA'nın alfuzosin ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
ANESTEZİK		
Alfentanil	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın alfentanil plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir.	REZOLSTA ile eş zamanlı kullanım alfentanil dozunun azaltılmasını gerektirebilir ve gecikmiş veya uzamış solunum sıkıntısı riskleri yönünden takip gerektirir.
ANTASİTLER		

Alüminyum/magnezyum hidroksit Kalsiyum karbonat	Teorik değerlendirmeye göre mekanistik etkileşim beklenmemektedir.	REZOLSTA ve antasitler doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte kullanılabilir.
ANTIANGİNA/ANTIARİTMİK		
Disopiramid Flekainid Lidokain (sistemik) Meksiletin Propafenon Amiodaron Bepridil Dronedaron Kinidin Ranolazin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu antiaritmiklerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu)	REZOLSTA ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması ve bu antiaritmiklerin terapötik konsantrasyonunun izlenmesi (eğer mevcutsa) önerilir. REZOLSTA ile amiodaron, bepridil, dronedaron, kinidin veya ranolazinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Digoksin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın digoksinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (P-glikoprotein inhibisyonu)	REZOLSTA tedavisi alan hastalara, başlangıçta mümkün olan en düşük digoksin dozunun verilmesi önerilmektedir. Hastanın genel klinik durumu değerlendirilmeli ve digoksin dozu, istenilen klinik etkiye ulaşmaya kadar, dikkatle titre edilmelidir.
ANTİBİYOTİK		
Klaritromisin	Teorik değerlendirmelere dayanarak klaritromisinin darunavir ve/veya kobisistatin	Klaritromisin, REZOLSTA ile kombine olarak kullanıldığında dikkatli

	plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu) Klaritromisin konsantrasyonları, REZOLSTA ile birlikte uygulandığında artabilir. (CYP3A inhibisyonu)	olunmalıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda tavsiye edilen doz için klaritromisinin Kısa Ürün Bilgisine başvurulmalıdır.
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANTİKOAGÜLAN/TROMBOSİT AGREGASYON İNHİBİTÖRÜ

Apiksaban Dabigatran etexilate Rivaroksaban	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu antikoagülanlarla birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP3A ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu)	REZOLSTA'nın bu antikoagülanlarla birlikte uygulanması önerilmemektedir.
---------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------

Tikagrelor	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın tikagrelor ile birlikte uygulanması antikoagülanın konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP3A ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu).	REZOLSTA'nın tikagrelor ile birlikte uygulanması kontrendikedir. CYP inhibisyonu veya indüksiyonundan etkilenmeyen diğer antitrombotiklerin (örn., prasugrel) kullanılması önerilir (bkz. Bölüm 4.3).
------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Varfarin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA varfarinin plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir.	REZOLSTA ile varfarin kombine edildiğinde, uluslararası normalize oranın (INR) izlenmesi önerilmektedir.
----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------

ANTİKONVÜLSANLAR

Karbamazepin Phenobarbital	Teorik değerlendirmelere dayanarak bu	REZOLSTA'nın bu antikonvülsanlar ile birlikte
-------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------------------

Phenytoin	antikonvülsanların darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu).	uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Klonazepam	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın klonazepam konsantrasyonlarını (CYP3A'nın inhibisyonu) arttırması beklenir.	REZOLSTA, klonazepam ile birlikte kullanıldığında klinik gözlem önerilir.
ANTİDEPRESANLAR		
Bitkisel takviyeler Sarı kantaron	Teorik değerlendirmelere dayanarak sarı kantaronun darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu)	REZOLSTA'nın sarı kantaron ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Paroksetin Sertralin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu antidepresanların plazma konsantrasyonlarını arttırması beklenmektedir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu) Ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirle elde edilen önceki veriler, bu antidepresanların plazma konsantrasyonlarında azalma göstermiştir (bilinmeyen mekanizma); ikincisi, ritonavire spesifik olabilir.	Bu antidepresanlar ile birlikte REZOLSTA uygulanırken klinik takip önerilir ve antidepresan dozunda ayarlama gerekebilir.

Amitriptilin Desipramin İmipramin Nortriptilin Trazodon	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu antidepresanların plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	
ANTİDİYABETİKLER		
Metformin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın metforminin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (MATE1 inhibisyonu)	REZOLSTA alan hastalarda dikkatli hasta takibi yapılması ve metformin dozunun ayarlanması önerilir.
ANTİFUNGALLER		
Klotrimazol Flukonazol İtrakonazol Isavukonazol Posakonazol Vorikonazol	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu antifungallerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir ve darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonları da antifungaller tarafından artırılabilir. (CYP3A inhibisyonu ve/veya P-gp inhibisyonu)	Dikkatli olunması gereklidir ve klinik izleme önerilir. Birlikte uygulama gerekli olduğunda, günlük itrakonazol dozu 200 mg'ı geçmemelidir.
	REZOLSTA ile birlikte uygulandığında vorikonazolün konsantrasyonları artabilir ya da azalabilir.	Yarar/risk oranının değerlendirmesi vorikonazol kullanımını gerektirmedikçe, vorikonazol REZOLSTA ile birlikte kullanılmamalıdır.
ANTİGUT İLAÇLAR		
Kolşisin	Teorik değerlendirmelere	Eğer REZOLSTA tedavisi

	dayanarak REZOLSTA'nın kolşisinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu)	gerekirse, böbrek veya karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarda kolşisin dozunun azaltılması ya da kolşisin tedavisine ara verilmesi tavsiye edilmektedir. Böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda, REZOLSTA ile birlikte kolşisin kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
ANTİMALARYALLER		
Artemeter/Lumefantrin	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın lumefantrinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA ve artemeter/lumefantrin kombinasyonu doz ayarlamaları yapılmaksızın kullanılabilir; ancak, lumefantrin maruziyetindeki artış nedeniyle kombinasyon dikkatle kullanılmalıdır.
ANTİMİKOBAKTERİYELLER		
Rifampisin	Teorik değerlendirmelere dayanarak rifampinin darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu)	Rifampisin ile REZOLSTA'nın kombine kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Teorik değerlendirmelere dayanarak bu antimikobakteriyellerin darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını	REZOLSTA'nın rifabutin ve rifapentin ile birlikte uygulanması önerilmemektedir. Kombinasyon gerekliyse,

	<p>azaltması beklenmektedir. (CYP3A indüksiyonu)</p>	<p>haftada 3 kez önceden belirlenmiş günlerde (örneğin, Pazartesi-Çarşamba-Cuma) 150 mg'lık rifabutin dozunun kullanılması önerilir. Rifabutin maruziyetinde artış olması beklendiğinden, nötropeni ve üveit de dahil rifabutin ilişkili advers reaksiyonlar için takibin artırılması gereklidir. Rifabutinin ilave doz azaltımı çalışılmamıştır. Haftada iki kez 150 mg'lık dozun optimal rifabutin maruziyeti sağlamayabileceği, dolayısıyla rifamisin direnci riskine ve tedavi başarısızlığına yol açabileceği unutulmamalıdır. HIV ile enfekte hastalarda uygun tüberküloz tedavisi konusundaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.</p> <p>Bu öneri, ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirden farklıdır. İlave ayrıntılar için darunavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.</p>
--	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Metoprolol Timolol	dayanarak REZOLSTA'nın bu beta blokerlerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	ile birlikte uygulandığı klinik takip önerilmektedir ve daha düşük bir beta bloker dozunun kullanılması düşünülmelidir.
KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu kalsiyum kanal blokerlerinin plazma konsantrasyonları artırması beklenmektedir. (CYP3A ve/veya CYP2D6 inhibisyonu)	Bu ilaçlar REZOLSTA ile birlikte uygulandığında terapötik ve advers etkilerin klinik takibi önerilmektedir.
KORTİKOSTEROİDLER		
Kortikosteroidler (betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamsinolon dahil) esas olarak CYP3A tarafından metabolize edilir.	REZOLSTA'nın hiçbir bileşeniyle etkileşim çalışılmamıştır. Bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonları REZOLSTA ile birlikte uygulandığında artarak, serum kortizol konsantrasyonlarında azalmaya yol açabilir.	REZOLSTA'nın CYP3A tarafından metabolize edilen kortikosteroidler (örneğin, flutikazon propionat veya diğer inhale veya nazal kortikosteroidler) ile eşzamanlı uygulanması, Cushing sendromu ve adrenal supresyon dahil, sistemik kortikosteroid etkilerin gelişme riskini artırabilir. Hastaya yönelik potansiyel fayda riskten ağır basmadığı sürece, CYP3A tarafından metabolize edilen kortikosteroidlerle birlikte

		<p>uygulanması önerilmemektedir; ancak, kullanılması durumunda hastalar sistemik kortikosteroid etkiler için takip edilmelidir. CYP3A metabolizmasına daha az bağımlı olan alternatif kortikosteroidler (intranazal veya inhalasyon yoluyla kullanılan beklometazon gibi), özellikle uzun süreli kullanım için düşünülmelidir.</p>
Deksametazon (sistemik)	<p>Teorik değerlendirmelere dayanarak (sistemik) deksametazonun darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A induksiyonu)</p>	<p>Sistemik deksametazon REZOLSTA ile kombine edildiğinde, dikkatle kullanılmalıdır.</p>
ENDOTELİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Bosentan	<p>Teorik değerlendirmelere dayanarak bosentanın darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltması beklenmektedir. (CYP3A induksiyonu)</p> <p>REZOLSTA'nın bosentanın plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>REZOLSTA'nın bosentan ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.</p>
HEPATİT C VİRÜSÜNE (HCV) DİREKT ETKİLİ ANTİVİRALLER		

NS3-4A inhibitörleri		
Elbasvir/grazoprevir	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA grazoprevire maruz kalımı artırabilir. (OATP1B ve CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA'nın elbasvir/grazoprevir ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Boseprevir	Teorik değerlendirmelere dayanarak boseprevir darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir. REZOLSTA, boseprevirin plazma konsantrasyonlarını azaltabilir.	REZOLSTA'nın boseprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
Simeprevir	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın simeprevirin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. Simeprevir, darunavir ve/veya kobisistatin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	REZOLSTA'nın simeprevir ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
HMG KO-A REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (günde tek doz 10 mg): atorvastatin EAA ↑ 290% atorvastatin Cmaks ↑ 319% atorvastatin Cmin tespit edilememiştir. Rosuvastatin (günde tek doz 10 mg): rosuvastatin EAA ↑ 93%	Bir HMG Ko-A redüktaz inhibitörünün REZOLSTA ile birlikte uygulanması, lipid düşürücü ajanın plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve miyopati gibi advers olaylara açabilir. HMG KoA redüktaz inhibitörlerinin REZOLSTA

Lovastatin Simvastatin	rosuvastatin Cmaks ↑ 277% rosuvastatin Cmin tespit edilememiştir. Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın fluvastatin, pitavastatin, pravastatin, lovastatin and simvastatinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu ve/veya transportu)	ile birlikte uygulanması istenildiğinde, en düşük dozla başlanması ve güvenlik takibi eşliğinde istenen klinik etki elde edilinceye dek titre edilmesi önerilmektedir. REZOLSTA'nın lovastatin ve simvastatin ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
DiĞER LİPİT DEĞİŞTİREN AJANLAR		
Lomitapid	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın lomitapidin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Birlikte uygulandığında kontrendikedir (bkz bölüm 4.3)
H₂-RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ		
Simetidin Famotidine Nizatidine Ranitidine	Teorik değerlendirmelere dayanarak mekanistik etkileşim beklenmemektedir.	REZOLSTA ve H ₂ -reseptör antagonistleri doz ayarlaması yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
İMMÜNOSUPRESANLAR		
Siklosporin Sirolimus Takrolimus	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu immünosupresanların plazma konsantrasyonlarını	Birlikte uygulama gerçekleştiğinde, immünosupresif ajana yönelik terapötik ilaç

Everolimus	artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	izlemesi yapılmalıdır. Everolimus ile REZOLSTA'nın eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.
İNHALE BETA AGONİSTLER		
Salmeterol	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın salmeterolün plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Salmeterolün REZOLSTA ile birlikte kullanılması önerilmemektedir. Bu kombinasyon, salmeterol ile kardiyovasküler advers olay riskinde artış ile sonuçlanabilir (örn. QT uzaması, çarpıntılar ve sinüs taşikardisi).
NARKOTİK ANALJEZİKLER / OPIOİD BAĞIMLILIĞI TEDAVİSİ		
Buprenorfin/nalokson	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA buprenorfinin ve/veya norbuprenorfinin plazma konsantrasyonlarını artırabilir.	REZOLSTA ile birlikte uygulandığında, buprenorfin için doz ayarlaması gerekli olmayabilir; ancak opiat toksikitesi belirtilerine yönelik dikkatli bir klinik izleme önerilmektedir.
Metadon	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA metadonun plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirle, metadon plazma konsantrasyonlarında küçük bir azalma gözlenmiştir. İlave ayrıntılar için darunavirin Kısa Ürün Bilgisine bakınız.	REZOLSTA ile birlikte kullanılmaya başlandığında, metadon dozunun ayarlanması gerekmemektedir. Bazı hastalarda idame tedavisinin ayarlanması gerekebileceğinden, klinik takip önerilmektedir.

Fentanil Oksikodon Tramadol	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA analjeziklerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. (CYP2D6 ve/veya CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA bu analjeziklerle birlikte kullanılırken, klinik takip önerilmektedir.
ÖSTROJEN BAZLI KONTRASEPTİFLER		
Drospirenon (günde birkez 3 mg) Etinilestradiol (günde birkez 0.02 mg) Noretindron	drospirenon EAA ↑ 58% drospirenon Cmaks ↑ 15% drospirenon Cmin tespit edilememiştir. etinilestradiol EAA ↓ 30% etinilestradiol Cmaks ↓ 14% etinilestradiol Cmin tespit edilememiştir. Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA noretindronun plazma konsantrasyonlarını değiştirebilir. (CYP3A inhibisyonu, UGT/SULT indüksiyonu)	REZOLSTA ile östrojen bazlı kontraseptifler birlikte kullanıldığında alternatif veya ek kontrasepsiyon ölçümler önerilir. Hormon değişim terapisi olarak östrojen kullanan hastalar östrojen eksiklik belirtileri için klinik olarak izlenmelidir. REZOLSTA ile birlikte drospirenon içeren bir ürün kullanıldığında hiperkalemi potansiyeli açısından klinik gözlem önerilir.
FOSFODİESTERAZ TİP 5 (PDE-5) İNHİBİTÖRLERİ		
Erektile disfonksiyon tedavisinde; Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu PDE-5 inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	Erektile disfonksiyon tedavisinde PDE-5 inhibitörlerinin güçlendirilmiş REZOLSTA ile birlikte kullanılması dikkatle ele alınmalıdır. Eğer sildenafil, vardenafil ya

<p>Avanafil</p>		<p>da tadalafilin REZOLSTA ile birlikte kullanılması endike ise, sildenafilin 48 saat içinde 25 mg'ı geçmeyen tek doz olarak, vardenafilin 72 saat içinde 2,5 mg'ı geçmeyen tek doz olarak veya tadalafilin 72 saat içinde 10 mg'ı geçmeyen tek doz olarak alınması önerilmektedir.</p> <p>Avanafil ile REZOLSTA'nın kombine kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).</p>
<p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu PDE-5 inhibitörlerinin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)</p>	<p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde REZOLSTA ile birlikte kullanılan sildenafil için güvenli ve etkili bir doz belirlenmemiştir. Sildenafille bağlı advers olay potansiyelinde artış söz konusudur (görme bozuklukları, hipotansiyon, uzamış ereksiyon ve senkop dahil). Bu nedenle, pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için sildenafilin REZOLSTA ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm</p>

		4.3). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi için tadalafilin REZOLSTA ile birlikte uygulanması önerilmemektedir.
PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ		
Dekslansoprazol Esomeprazole Lansoprazole Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Teorik değerlendirmelere dayanarak mekanistik etkileşim beklenmemektedir.	REZOLSTA ile proton pompası inhibitörleri doz ayarlamaları yapılmaksızın birlikte uygulanabilir.
SEDATİFLER/HİPNOTİKLER		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Teorik değerlendirmelere dayanarak REZOLSTA'nın bu sedatifler/hipnotiklerin plazma konsantrasyonlarını artırması beklenmektedir. (CYP3A inhibisyonu)	REZOLSTA bu sedatifler/hipnotikler ile birlikte uygulandığında klinik takip önerilir ve sedatiflerin/hipnotiklerin daha düşük bir dozu düşünülmelidir. REZOLSTA parenteral midazolam ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır.
		Eğer parenteral midazolam REZOLSTA ile birlikte uygulanacaksa, bu uygulamanın solunum sıkıntısı ve/veya uzamış sedasyon durumunda uygun

Midazolam (oral) Triazolam	tıbbi müdahale ve yakın klinik takibi sağlayan bir yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya benzer bir ortamda yapılması gerekir. Özellikle de midazolamın tek bir dozundan daha fazlası uygulanırsa midazolam dozunda ayarlama düşünölmelidir. REZOLSTA'nın oral midazolam veya triazolam ile birlikte kullanımını kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
-------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

REZOLSTA ile birlikte östrojen içeren kontraseptifler uygulanırken, ek veya alternatif (hormonal olmayan) kontrasepsiyon yöntemleri düşünölmelidir.

REZOLSTA'nın eş zamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenli bir doğum kontrol uygulanmalıdır (bkz bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda darunavir ya da kobisistat ile yapılmış yeterli sayıda ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebeliğe, embriyonal/fetal gelişime, doğum ve doğum sonrası gelişime direkt zararlı etkiler tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gebelik sırasında darunavir/kobisistat 800/150 mg ile tedavi darunavir maruziyetinde azalmaya yol açarak (bkz. Bölüm 5.2), tedavinin

başarısız olma riskini ve HIV enfeksiyonunun çocuğa geçme riskini artırabilir. Gebelik sırasında REZOLSTA ile tedaviye başlanmamalı ve REZOLSTA ile tedavi sırasında hamile kalan kadınlar alternatif bir tedavi rejimine geçiş yapmalıdır, bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Darunavir veya kobisistatin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar darunavirin süte geçtiğini ve yüksek düzeylerde atılımı (1.000 mg/kg/gün) toksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar kobisistatin süte geçtiğini göstermiştir. Anne sütüyle beslenen bebeklerdeki HIV aktarımına ve advers reaksiyonlara yönelik potansiyel nedeniyle, REZOLSTA kullanan annelere hiçbir şekilde bebeklerini emzirmemeleri söylenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Darunavir ve kobisistatin insanlardaki fertilite etkisine ait veri yoktur. Hayvanlarda çiftleşme veya fertilite üzerinde hiçbir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlarda yapılan çalışmalara dayanarak, REZOLSTA ile çiftleşme veya fertilite üzerinde hiçbir etki beklenmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

REZOLSTA, araç ve makine kullanımı üzerinde etkili değildir veya göz ardı edilebilir ölçüde etkilidir. Bununla birlikte, kobisistat ile birlikte darunavir içeren rejimlerle tedavi gören bazı hastalarda baş dönmesi bildirilmiştir ve hastanın araç ve makine kullanma becerisi düşünülürken bu durum hatırlanmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

a. Güvenlilik profilinin özeti

REZOLSTA'nın genel güvenlilik profili, kobisistat ya da ritonavir ile güçlendirilmiş darunavirle ve kobisistatla elde edilen mevcut klinik çalışma verilerine ve darunavir/ritonavir ile ilgili pazarlama sonrası verilere dayanmaktadır. Birçok durumda, bildirilen advers reaksiyonların darunavir, ritonavir, kobisistat veya HIV hastalığının yönetiminde kullanılan geniş tıbbi ürünler yelpazesiyile mi ilgili olduğu ya da alttan yatan hastalık sürecinin bir sonucu mu olduğu kesin olarak bilinmemektedir. REZOLSTA darunavir ve kobisistat içerdiğinden, bu bileşiklerin her biriyle ilişkili olan advers reaksiyonlar beklenebilir.

Darunavir/kobisistat ile yapılan GS-US-216-130 Faz III klinik çalışması esnasında (N=313 tedavi deneyimi olmayan ve tedavi deneyimli hastalar) sırasında hastaların %66.5'i en az bir advers reaksiyon geçirmiştir. Ortalama tedavi süresi 58.4 haftadır. En sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare (%28), bulantı (%23) ve döküntüdür (%16). Ciddi advers reaksiyonlar ise diabetes mellitus, (ilaç) aşırı duyarlılığı, immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, döküntü ve kusmadır. Bu ciddi ADR'lerin tümü, 2 (%0.6) hastada meydana gelen döküntü haricinde bir (%0.3) hastada ortaya çıkmıştır.

Darunavir/ritonavir klinik geliştirme programı (darunavir/ritonavir 600/100 mg günde iki doz ile tedaviye başlayan tedaviye deneyimli hastalar, N=2,613) sırasında hastaların %51.3'ü en az bir advers reaksiyon geçirmiştir. Hastalar için toplam ortalama tedavi süresi 95.3 haftadır. Klinik çalışmalar ve spontan raporlarda en sık bildirilen advers reaksiyonlar diyare, bulantı, döküntü, baş ağrısı ve kusmadır. En sık karşılaşılan ciddi reaksiyonlar ise akut böbrek yetmezliği, miyokard enfarktüsü, immün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu, trombositopeni, osteonekroz, diyare, hepatit ve pireksidir.

96 haftalık analizde, hiç tedavi görmemiş hastalarda günde tek doz darunavir/ritonavir 800/100 mg'ın güvenilirlik profili mide bulantısının daha sık görülmesi dışında, daha önce tedavi almış hastalarda günde iki doz darunavir/ritonavir 600/100 mg'ın güvenilirlik profiliyle aynıdır. Bu hafif yoğunlukta bulantı ile tetiklenir. ART tedavi deneyimi olmayan hastalarda günde tek doz darunavir/ritonavir 800/100 mg ile ortalama tedavi süresi 162.5 hafta olan 192 haftalık analizde yeni güvenilirlik bulguları tespit edilmemiştir.

b. Advers reaksiyonların tablo halindeki özeti

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklık kategorisine göre listelenmiştir. Her bir sıklık kategorisinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sıralanmıştır. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Yetişkin hastalarda darunavir/kobisistat ile görülen advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyon
----------------------------	-------------------	------------------

Bağımsıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın	(İlaç) aşırı duyarlılığı
Yaygın olmayan	İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın	Anoreksi, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperlipidemi
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın	Anormal rüyalar
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	Baş ağrısı
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, bulantı
Yaygın	Kusma, karın ağrısı, karın şişliği, dispepsi, flatulans, pankreas enzimlerinde artış
Yaygın olmayan	Akut pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın	Hepatik enzimlerde artış
Yaygın olmayan	Hepatit*, sitolitik hepatit*
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	
Çok yaygın	Döküntü (maküler, makülopapüler, papüler, eritematöz, pruritik döküntü, yaygın döküntü ve alerjik dermatit dahil)
Yaygın	Anjiyoödem, prurit, ürtiker
Seyrek	Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu*, Stevens-Johnson sendromu*

Bilinmiyor	Toksik epidermal nekroliz*, akut yaygın ekzantematöz püstüloz*
Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları	
Yaygın	Miyalji
Yaygın olmayan	Osteonekroz*
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın olmayan	Jinekomasti*
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Yaygın	Halsizlik
Yaygın olmayan	Asteni
Araştırmalar	
Yaygın	Kan kreatinin seviyesinde artış

* bu advers ilaç reaksiyonları darunavir/kobisistat ile olan klinik çalışma deneyimlerinde bildirilmemiştir ancak darunavir/ritonavir tedavisi ile görülmüştür ve darunavir/kobisistat ile de beklenebilir.

c. Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Döküntü

Darunavir/ritonavir ve darunavir/kobisistat ile yapılan klinik çalışmalarda, döküntü çoğunlukla hafif ila orta düzeyde olup, sıklıkla tedavinin ilk dört haftası içinde oluşmuş ve devam eden dozlarla gerilemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Günde bir kez 150 mg kobisistat ve diğer antiretroviraller ile birlikte verilen günde bir kez 800 mg darunavirin araştırıldığı tek kollu bir çalışmada hastaların %2.2'si döküntü nedeniyle tedaviyi bırakmıştır.

Metabolik parametreler

Vücut ağırlığı ve kan lipidleri ve glikozu düzeyleri, antiretroviral tedavi sırasında artabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kas-iskelet anormallikleri

HIV proteaz inhibitörleri kullanımı sonucunda, özellikle NRTI'lerle birlikte kullanımında,

artan CPK, miyalji, miyozit ve nadiren rabdomiyoliz rapor edilmiştir. Özellikle bilinen risk faktörleri, ilerlemiş HIV hastalığı bulunan veya uzun dönem kombine antiretroviral tedavi (KART) alan hastalarda osteonekroz vakaları bildirilmiştir. Bunun sıklığı bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmün rekonstitüsyon enflamatuvar sendromu

Kombine antiretroviral tedavinin (KART) başlangıcı sırasında ciddi bağışıklık yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara karşı bir enflamatuvar reaksiyon ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalıklar da (Graves hastalığı gibi) bildirilmiştir; ancak bu olaylar için bildirilen ortaya çıkış süreleri çok değişkendir ve bunlar tedavi başlatıldıktan aylar sonrasında dahi ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hemofili hastalarında kanama

Antiretroviral proteaz inhibitörleri kullanan hemofili hastalarında spontan kanamalarda artış bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tahmini kreatinin klirensinde azalma

Kobisistatin, renal tübüler kreatinin sekresyonunun inhibisyonu nedeniyle tahmini kreatinin klirensini azalttığı gösterilmiştir. Kobisistatin inhibe edici etkisi nedeniyle serum kreatininde meydana gelen artış genelde 0.4 mg/dl'yi geçmemektedir.

Kobisistatin serum kreatinin üzerindeki etkisi, Faz I çalışmasında böbrek fonksiyonu normal olan ($eGFR \geq 80$ ml/dk, $n = 12$) ve hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği ($eGFR:50-79$ ml/dk, $n = 18$) olan hastalarda araştırılmıştır. Cockcroft-Gault yöntemiyle hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızında ($eGFR_{CG}$) başlangıca göre değişim, normal renal fonksiyonu (-9.9 ± 13.1 ml/dk) ve hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği (-11.9 ± 7.0 ml/dk) olan hastalarda 150 mg kobisistat ile tedaviye başlandıktan sonra 7 gün içerisinde gözlenmiştir. $eGFR_{CG}$ 'de meydana gelen bu azalmalar, kobisistat kesildikten sonra düzelmiş ve prob ilacı ioheksol klirensiyle belirlenen gerçek filtrasyon hızını etkilememiştir.

Tek kollu Faz III çalışmasında (GS-US-216-130), $eGFR_{CG}$ 'de 2. haftada bir azalma gözlenmiş ve 48. haftaya kadar stabil kalmıştır. Başlangıca göre $eGFR_{CG}$ 'de meydana gelen ortalama değişim 2. haftada -9.6 ml/dk ve 48. haftada -9.6 ml/dk idi.

Daha fazla bilgi için, kobisistat Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

REZOLSTA'nın, 3-17 yaş pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3).

d. Diğer özel popülasyonlar

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle koenfekte hastalar

Hepatit B ve/veya hepatit C virüsüyle koenfekte hastalarda REZOLSTA kullanımına ilişkin yalnızca sınırlı bilgiler mevcuttur. Darunavir ile birlikte günde iki doz ritonavir 600/100 mg alan 1,968 tedavi deneyimi olan hasta arasında 236 hasta hepatit B veya C ile koenfekteydi. Koenfekte olan hastalarda, kronik viral hepatiti olmayan hastalara nazaran daha yüksek başlangıç düzeyi ve tedavide ortaya çıkan hepatik transaminaz artışı olma olasılığı vardır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda REZOLSTA veya darunavirin kobisistat ile kombine tedavisinde akut doz aşımı deneyimi sınırlıdır. Darunavirin tek başına oral çözeltilisinin 3200 mg'a kadarki tek dozları ile darunavirin tablet formülasyonunun ritonavir ile kombinasyonunun 1600 mg'a kadarki dozları sağlıklı gönüllülere istenmeyen semptomatik etkiler olmadan uygulanabilmektedir.

REZOLSTA'nın doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. REZOLSTA ile doz aşımı tedavisi yaşamsal bulguların izlenmesi ve hastanın klinik durumunun gözlenmesi dahil genel destekleyici önlemleri içerir.

Darunavir ve kobisistat proteinlere yüksek oranda bağlı olduğundan, etkin maddelerin anlamlı miktarlarda uzaklaştırılmasında diyalizin bir yararı yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antiviraller, HIV enfeksiyonu tedavisi için antiviraller, kombinasyonlar

ATC kodu: J05AR14

REZOLSTA, antiretroviral tıbbi ürün darunavir ile farmakokinetik güçlendirici kobisistatin sabit dozlu bir kombinasyonudur.

Etki mekanizması:

Darunavir HIV-1 proteazın dimerizasyonunun ve katalitik aktivitesinin bir inhibitörüdür (KD: 4.5×10^{-12} M). Virüsle enfekte olmuş hücrelerdeki HIV tarafından kodlanan Gag-Pol poliproteinlerinin bölünmesini seçici olarak inhibe eder, dolayısıyla olgun enfeksiyöz virüs partiküllerinin oluşumunu engeller.

Kobisistat, CYP3A alt ailesinin P450 sitokromlarının mekanizma temelli inhibitörüdür. CYP3A aracılı metabolizmanın kobisistat tarafından inhibisyonu, darunavir gibi CYP3A substratlarının sistemik maruziyetini artırırken, CYP3A-bağımlı metabolizma nedeniyle biyoyararlanım sınırlıdır ve yarılanma ömrü kısalmır.

In vitro antiviral etki:

Darunavir akut olarak enfekte T-hücre dizilerinde, insan periferik kan mononükleer hücrelerinde ve insan monositleri/makrofajlarında HIV-1'in laboratuvar suşları ile klinik izolatlarına karşı ve HIV-2'nin laboratuvar suşlarına karşı medyan EC₅₀ değerleri 1.2-8.5 nM (0.7-5.0 ng/ml) arasında değişmek üzere etki gösterir.

Darunavir geniş bir HIV-1 grup M (A, B, C, D, E, F, G) ve Grup O birincil izolat paneline karşı *in vitro* olarak EC₅₀ değerleri <0.1 ila 4.3 nM arasında değişmek üzere antiviral etki gösterir. Bu EC₅₀ değerleri 87 µM ila >100 µM arasındaki %50'lik hücresel toksisite konsantrasyonu aralığının oldukça altındadır.

Kobisistat, HIV-1'e karşı saptanabilir antiviral aktivite sergilememekte ve darunavirin antiviral etkisini antagonize etmemektedir.

Direnç:

Yabancı tip HIV-1'den darunavire dirençli virüsün *in vitro* seleksiyonu uzun sürmüştür (>3 yıl). Seleksiyonu yapılan virüsler 400 nM üzerindeki darunavir konsantrasyonları varlığında üreyememiştir. Bu koşullar altında seleksiyonu yapılan ve darunavire karşı duyarlılıkta azalma gösteren (aralık: 23-50 kat) virüsler proteaz geninde 2 ila 4 aminoasit substitüsyonu barındırmıştır. Bu virüslerde darunavire karşı duyarlılıktaki azalma bu proteaz mutasyonlarının ortaya çıkışıyla açıklanamamıştır.

REZOLSTA'nın direnç profilini darunavir belirler. Kobisistat, antiviral aktivitesi olmadığından HIV direnç mutasyonlarının hiçbirine yönelik seçim sergilememektedir. REZOLSTA'nın direnç profili, daha önce hiç tedavi edilmemiş (ARTEMIS) ve tedavi deneyimi olan (ODIN) hastalarda darunavir/ritonavir ile yapılan iki Faz III çalışmasıyla ve daha önce hiç tedavi edilmemiş ve tedavi deneyimi olan hastalarda yapılan GS-US-216-130 çalışmasının 48 haftalık verilerinin analiziyle desteklenmektedir.

REZOLSTA veya darunavir/ritonavir 800/100 mg'ın diğer ART'lar ile günde bir kez kombinasyon tedavisini ilk kez alan ART deneyimi olmayan hastalarda ve darunavir/ritonavir 800/100 mg'ın diğer ART'lar ile günde bir kez kombinasyon tedavisini alan darunavir RAM'ları olmayan ART deneyimli hastalarda dirençli HIV-1 virüs gelişme oranlarının düşük olduğu gözlenmiştir. Aşağıdaki tablo, GS-US-216-130, ARTEMIS ve ODIN çalışmalarında sonlanım noktasındaki virolojik başarısızlıklarda HIV proteaz inhibitörlerine karşı duyarlılık kaybını ve HIV-1 proteaz mutasyonlarının gelişimini göstermektedir.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Daha önce hiç tedavi edilmemiş darunavir/kobisistat 800/150 mg günde bir kez N = 295	Tedavi deneyimli darunavir/kobisistat 800/150 mg günde bir kez N = 18	Daha önce hiç tedavi edilmemiş darunavir/ritonavir 800/100 mg günde bir kez N = 343	Tedavi deneyimli darunavir/ritonavir 800/100 mg günde bir kez N = 294	Tedavi deneyimli darunavir/ritonavir 600/100 mg günde iki kez N = 296
Virolojik başarısızlık ve sonlanım noktasında mutasyonlar ^c gelişen genotip verileri olan hastaların sayısı, n/N					
Primer (majör) PI mutasyonları	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM'ları	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Virolojik başarısızlık ve sonlanma noktasında başlangıca kıyasla PI'lara karşı duyarlılık kaybını gösteren fenotip verileri olan					

hastaların sayısı ^d , n/N					
HIV PI					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakuinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Direnç testi için seçilen virolojik başarısızlıklar şöyle tanımlanmıştır: hiçbir zaman baskılanmamış; HIV-1 RNA seviyesinde başlangıca göre $< 1 \log_{10}$ azalma ve takip eden vizitte doğrulanacak şekilde, 8. haftada ≥ 50 kopya/ml azalma; virolojik sıçrama: HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ve daha sonra HIV-1 RNA düzeyinin ≥ 400 kopya/ml olduğunun doğrulanmış olması veya nadir noktasına göre $> 1 \log_{10}$ HIV-1 RNA artışının doğrulanmış olması; son vizitte HIV-1 RNA düzeyinin ≥ 400 kopya/ml olması ile tedavinin bırakılması

^b Virolojik başarısızlıklar TLOVR non-VF sansürlenmiş algoritmaya dayanmaktadır (HIV-1 RNA > 50 kopya/ml)

^c IAS-USA listeleri

^d GS-US-216-130 çalışmasında başlangıçtaki fenotip mevcut değildi

Çapraz direnç:

GS-US-216-130 çalışmasının virolojik başarısızlıklarında, diğer HIV proteaz inhibitörleri ile çapraz direnç gözlenmemiştir. ARTEMIS ve ODIN ile ilgili bilgiler için yukarıdaki tabloya bakınız.

Klinik sonuçlar:

REZOLSTA'nın antiretroviral etkisi darunavir bileşeni kaynaklıdır. Darunavire farmakokinetik güçlendirici olarak kobisistatin aktivitesi, farmakokinetik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu farmakokinetik çalışmalarda, 150 mg kobisistat ile güçlendirilen 800 mg darunavirin maruziyeti 100 mg ritonavir ile güçlendirildiğinde gözlenen maruziyetle uyumludur. REZOLSTA'nın bir bileşeni olan darunavir, tek ajanlar olarak günde bir kez 150 mg kobisistat ile birlikte verilen günde bir kez 800 mg darunavire biyoeşdeğerdir (bkz. Bölüm 5.2).

Günde bir kez uygulanan REZOLSTA'nın etkililik kanıtı, ART deneyimi olmayan ve ART deneyimi olan hastalarda yapılan GS-US-216-130 çalışmasının ve ART deneyimi olmayan ve ART deneyimli hastalarda darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. ile gerçekleştirilen iki Faz III çalışmasının (ARTEMIS ve ODIN) 48. hafta verilerinin analizine dayanmaktadır.

Yetişkinlerde REZOLSTA ile yapılan klinik çalışmaların tanımı:

ART deneyimi olmayan ve ART deneyimi olan hastalarda günde bir kez 150 mg kobisistat ile

birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg darunavirin etkililiği

GS-US-216-130 Çalışması, HIV-1 ile enfekte olmuş 313 yetişkin hastada kobisistat ile birlikte uygulanan darunavirin farmakokinetik, güvenlilik, tolerabilite ve etkililiğinin değerlendirildiği tek kollu, açık etiketli Faz III çalışmasıdır (daha önce hiç tedavi edilmemiş 295 hasta ve tedavi deneyimli 18 hasta). Bu hastalara, 2 aktif NRTI içeren araştırmacı tarafından seçilmiş optimize bir arkaplan rejimiyle (OBR) birlikte günde bir kez 150 mg kobisistat ile kombine olarak günde bir kez 800 mg darunavir verilmiştir. Bu çalışma için uygun olan HIV-1 ile enfekte olmuş hastaların tarama genotipi darunavir RAM'ları olmadığını ve plazma HIV-1 RNA değerinin \geq 1000 kopya/ml olduğunu göstermiştir.

Aşağıdaki tablo, GS-US-216-130 çalışmasının 48 hafta analizlerinin etkililik verilerini göstermektedir:

	GS-US-216-130		
<i>48. Haftadaki Sonuçlar</i>	Daha önce hiç tedavi edilmemiş darunavir/kobisistat 800/150 mg günde bir kez + OBR N = 295	Tedavi deneyimli darunavir/kobisistat 800/150 mg günde bir kez + OBR N = 18	Tüm hastalar darunavir/kobisistat 800/150 mg günde bir kez + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	245 (83.1%)	8 (44.4%)	253 (80.8%)
Başlangıca göre meydana gelen ortalama HIV-1 RNA log değişimi (log ₁₀ kopya/ml)	-3.01	-2.39	-2.97
Başlangıca göre meydana gelen ortalama CD4+ hücre sayımı değişimi ^b	+174	+102	+170

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Yapılan Son Gözlem impütasyonu

Yetişkinlerde darunavir/ritonavir ile yapılan klinik çalışmaların tanımı:

ART deneyimi olmayan hastalarda günde bir kez 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg darunavirin etkililiği

Darunavir/ritonavir tedavisinin, günde 1 defa 800/100 mg kullanımda etkili olduğunun kanıtı, antiretroviral tedavi deneyimi olmayan HIV-1 ile enfekte hastalarda, günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir kullanımı ile günde 800/200 mg lopinavir/ritonavir (günde iki defada ya da tek doz rejimiyle verilen) kullanımını karşılaştıran randomize, kontrollü, açık-etiketli Faz III ARTEMIS çalışmasının 192. haftasında elde edilen verilerin analizlerine dayanmaktadır.

Çalışmanın iki kolunda da, hastalara günde 1 defa 300 mg tenofovir disoproksil fumarat ile günde 1 defa 200 mg emtrisitabin içeren sabit bir arkaplan rejimi uygulanmıştır.

Aşağıdaki tabloda ARTEMIS çalışmasının 48. ve 96. Haftalarında yapılan analizlerin etkililikle ilgili verileri gösterilmektedir:

ARTEMIS						
Sonuçlar	48. Hafta ^a			96. Hafta ^b		
	darunavir/rito navir günde 800/100 mg N = 343	lopinavir/rito navir günde 800/200 mg N = 346	Tedavi farkı (farkın %95 Güven Aralığı)	darunavir/rito navir günde 800/100 mg N = 343	lopinavir/rito navir günde 800/200 mg N = 346	Tedavi farkı (farkın %95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^c Tüm hastalar	%83.7 (287)	%78.3 (271)	%5.3 (-0.5; 11.2) ^d	%79.0 (271)	%70.8 (245)	%8.2 (1.7; 14.7) ^d
Başlangıçtaki HIV-RNA < 100,000	%85.8 (194/226)	%84.5 (191/226)	%1.3 (-5.2; 7.9) ^d	%80.5 (182/226)	%75.2 (170/226)	%5,3 (-2.3; 13.0) ^d
Başlangıçtaki HIV-RNA ≥ 100,000	%79.5 (93/117)	%66.7 (80/120)	%12.8 (1.6; 24.1) ^d	%76.1 (89/117)	%62.5 (75/120)	%13.6 (1.9; 25.3) ^d
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı < 200	%79.4 (112/141)	%70.3 (104/148)	%9.2 (-0.8; 19.2) ^d	%78.7 (111/141)	%64.9 (96/148)	%13.9 (3.5; 24.2) ^d
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayımı ≥ 200	%86.6 (175/202)	%84.3 (167/198)	%2.3 (-4.6; 9.2) ^d	%79.2 (160/202)	%75.3 (149/198)	%4.0 (-4.3; 12.2) ^d
Başlangıca göre medyan CD4+ hücre sayımı değişikliği (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Veriler 48. haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.

^b Veriler 96. haftada yapılan analizlere dayanmaktadır.

^c İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^d Yüzdesel yanıtta farka normal yakınlaştırmaya dayanmaktadır.

^e Tedaviyi tamamlamayanlar başarısızlık olarak girilmiştir: zamanından önce tedaviyi bırakanlarda değişiklik

değeri olarak "0" girilmiştir.

PREZISTA/ritonavir tedavisine virolojik yanıt açısından non-inferiorite (plazma HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır), 48. hafta analizinde hem tedavi amaçlı (ITT) hem de protokole (OP) bağlı popülasyonlarda (önceden tanımlanmış %12 non-inferiorite marjinde) gösterilmiştir. Bu sonuçlar, ARTEMIS çalışmasında tedavinin 96. haftasında yapılan veri analizleri ile de doğrulanmıştır. Bu sonuçlar, ARTEMIS çalışmasında tedavinin 192. haftasına kadar desteklenmiştir.

ART deneyimli hastalarda günde bir kez 100 mg ritonavir ile birlikte uygulanan günde bir kez 800 mg darunavirin etkililiği

ODIN çalışması tarama döneminde yapılan genotipik direnç testinde darunavir RAM'ları (yani V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) bulunmayan ve tarama dönemindeki HIV-1 RNA düzeyi 1,000 kopya/ml'den fazla olan ART deneyimli HIV-1 enfeksiyonlu hastalarda günde 1 defa 800/100 mg darunavir/ritonavir kullanımı ile günde iki defa 600/100 mg darunavir/ritonavir kullanımıyla karşılaştıran randomize, açık etiketli Faz III çalışmasıdır.

Etkililik analizi 48 hafta tedaviye dayanmaktadır (bkz. aşağıdaki tablo). Her iki çalışma kolu 2 veya daha fazla NRTI içeren optimize edilmiş bir arkaplan rejimini (OBR) kullanmıştır.

ODIN			
	48. Hafta		
<i>Sonuçlar</i>	Günde 1 defa darunavir/ritonavir 800/100 mg + OBR N = 294	Günde 2 defa darunavir/ritonavir 600/100 mg + OBR N = 296	Tedavi farkı (farkın %95 Güven Aralığı)
HIV-1 RNA < 50 kopya/ml ^a	%72.1 (212)	%70.9 (210)	%1.2 (-6.1; 8.5) ^b
Başlangıçtaki HIV-1 RNA (kopya/ml)			
< 100,000	%77.6 (198/255)	%73.2 (194/265)	%4.4 (-3.0; 11.9)
≥ 100,000	%35.9 (14/39)	%51.6 (16/31)	%-15.7 (-39.2; 7.7)
Başlangıçtaki CD4+ hücre sayısı (x 10 ⁶ /l)			
≥ 100	%75.1 (184/245)	%72.5 (187/258)	%2.6 (-5.1; 10.3)
< 100	%57.1 (28/49)	%60.5 (23/38)	%-3.4 (-24.5; 17.8)

HIV-1 türü			
Tip B	%70.4 (126/179)	%64.3 (128/199)	%6.1 (-3.4; 15.6)
Tip AE	%90.5 (38/42)	%91.2 (31/34)	%-0.7 (-14.0, 12.6)
Tip C	%72.7 (32/44)	%78.8 (26/33)	%-6.1 (-2.6, 13.7)
Diğer ^c	%55.2 (16/29)	%83.3 (25/30)	%-28.2 (-51.0, -5.3)
Başlangıca göre ortalama CD4+ hücre sayımı değişikliği (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a İmpütasyonlar TLOVR algoritmasına göre yapılmıştır.

^b Yüzdesele yanıttaiki farkın normal yakınlaştırmasına dayanmaktadır.

^c Tip A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF ve CRF06_CPX

^d Ortalamalar arasındaki fark.

^e Yapılan Son Gözlem impütasyonu.

48. haftada, günde 1 defa alınan darunavir/ritonavir 800/100 mg tedavisi ile virolojik yanıtın (plazma HIV-1 RNA düzeyi <50 kopya/ml olan hastaların yüzdesi olarak tanımlanmıştır), hem ITT hem de OP popülasyonlarında günde 2 defa alınan darunavir/ritonavir 600/100 mg tedavisine kıyasla non-inferiyor (önceden tanımlanmış %12 non-inferiorite marjinde) olduğu gösterilmiştir.

Darunavir direnciyle ilişkili bir ya da daha fazla mutasyon (DRV-RAM'lar) bulunan ya da HIV-1 RNA düzeyi $\geq 100,000$ kopya/ml ya da CD4+ hücre sayımı <100 hücre x 10⁶/l olan hastalarda REZOLSTA kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). B dışında HIV-1 türleri olan hastalarla ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Avrupa İlaç Kurumu, HIV-1 enfeksiyonunun tedavisi ile ilgili olarak tüm pediyatrik hasta alt gruplarında REZOLSTA ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu kaldırmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Biyoyararlanım çalışmasında, darunavir maruziyetinin sağlıklı gönüllülerde kararlı durumda ve tokluk koşullarında REZOLSTA ile darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. arasında benzer olduğu gösterilmiştir. REZOLSTA ile tek ajanlar olarak birlikte uygulanan darunavir/kobisistat

800/150 mg arasındaki biyoeşdeğerlik sağlıklı gönüllülerde tokluk ve açlık koşullarında belirlenmiştir.

Emilim:

Darunavir

Tek başına kullanılan 600 mg'lık tek bir darunavir dozunun mutlak oral biyoyararlanımı yaklaşık %37'dir. Darunavir, sağlıklı gönüllülere oral yoldan REZOLSTA uygulandıktan sonra hızlı bir şekilde absorbe edilmiştir. Kobisistat varlığında maksimum plazma darunavir konsantrasyonuna genellikle 3-4.5 saat içinde erişilir. Sağlıklı gönüllülere oral yoldan REZOLSTA uygulandıktan sonra, kobisistatin maksimum plazma konsantrasyonları dozdan 2 ila 5 saat sonra gözlenmiştir.

Besinlerle birlikte verilen darunavirin bağıl maruziyeti, besinlerle birlikte verilmemesine kıyasla 1.7 kat daha yüksektir. Bu nedenle, REZOLSTA tabletler yiyeceklerle birlikte alınmalıdır. Besinlerin tipi REZOLSTA maruziyetini değiştirmez.

Dağılım:

Darunavir

Darunavir yaklaşık olarak %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Darunavir esas olarak plazma α 1-asit glikoproteine bağlanır. İntravenöz uygulama sonrasında, tek başına darunavirin dağılım hacmi 88.1 ± 59.0 l (Ortalama \pm SS) idi ve günde 2 kez 100 mg ritonavir varlığında 131 ± 49.9 l (Ortalama \pm SS)'ye yükseldi.

Kobisistat

Kobisistat %97 ila %98 oranında insan plazma proteinlerine bağlanır ve ortalama plazma kan-ilaç konsantrasyonu oranı yaklaşık 2'dir.

Biyotransformasyon:

Darunavir

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla (HLM'ler) yapılan *in vitro* deneyler, darunavirin esas olarak oksidatif metabolizmaya uğradığını göstermektedir. Darunavir büyük ölçüde hepatic CYP sistemi tarafından ve hemen hemen yalnızca izoenzim CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir ^{14}C -darunavir çalışmasında 400/100 mg'lık tek bir darunavir/ritonavir dozundan sonra plazmadaki radyoaktivitenin büyük bir çoğunluğunun ana

etkin maddeye bağı olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda darunavirin en az 3 oksidatif metaboliti tanımlanmıştır; bunların tümü darunavirin yabancı tipteki HIV'e karşı etkisinden en az 10 kat daha düşük etki göstermiştir.

Kobisistat

Kobisistat, CYP3A (majör)- ve CYP2D6 (minör) aracılı oksidasyon yoluyla metabolize edilir ve glukuronidasyondan geçmez. ¹⁴C-kobisistatın oral yoldan uygulanmasını takiben, plazmadaki dolaşımdaki radyoaktifin %99'u değişmemiş kobisistat olmuştur. Düşük metabolit düzeyleri idrar ve feçeste gözlenmekte ve kobisistatın CYP3A inhibe edici aktivitesine katkıda bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Darunavir

400/100 mg'lık bir ¹⁴C-darunavir/ritonavir dozundan sonra, uygulanan ¹⁴C-darunavir dozunun %79.5'i feçeste ve %13.9'u idrarda yeniden elde edilebilmiştir. Değişime uğramamış darunavir yaklaşık olarak uygulanan dozun feçeste %41.2'sine ve idrarda %7.7'sine karşılık gelmiştir. Darunavirin terminal eliminasyon yarılanma ömrü ritonavir ile kombine edildiğinde yaklaşık 15 saat olarak saptanmıştır. Tek başına darunavirin (150 mg) intravenöz klirensi 32.8 l/saat ve düşük doz ritonavir varlığında 5.9 l/saat olmuştur.

Kobisistat

¹⁴C-kobisistatın oral uygulamasını takiben, dozun %86'sı feçeste ve %8.2'si idrarda geri kazanılmıştır. REZOLSTA uygulamasını takiben kobisistatın medyan terminal plazma yarılanma ömrü yaklaşık 3-4 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

REZOLSTA'nın pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Yaşlılar:

Darunavir

Bu popülasyonda kısıtlı bilgi bulunmaktadır. HIV ile enfekte hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetiği analizi, darunavir farmakokinetiğinin HIV ile enfekte hastalarda değerlendirilen yaş aralığında (18 ila 75 yaş) büyük ölçüde farklı olmadığını göstermektedir (n

= 12, yaş \geq 65 yaş) (bkz. Bölüm 4.4). Bununla birlikte, 65 yaş üzeri hastalardaki veriler sınırlıdır.

Kobisistat

Kobisistatın farmakokinetiği, yaşlı hastalarda tam olarak değerlendirilmemiştir (65 yaş ve üzeri).

Cinsiyet:

Darunavir

Popülasyon farmakokinetiği analizinde HIV ile enfekte kadınlarda darunavir maruziyetinin (%16.8) erkeklere kıyasla hafifçe daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu farklılık klinik olarak anlamlı değildir.

Kobisistat

Kobisistat için cinsiyete bağlı klinik açıdan önemli farmakokinetik farklılıklar tanımlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

REZOLSTA böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Darunavir

¹⁴C-darunavir/ritonavir ile yapılan bir kütle denge araştırmasının sonuçları, uygulanan darunavir dozunun yaklaşık olarak %7.7'sinin idrarla değişmemiş ilaç olarak atıldığını göstermiştir.

Darunavir böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamış olmasına karşın, popülasyon farmakokinetiği analizinde darunavir farmakokinetiğinin orta dereceli böbrek bozukluğu olan (CrCl 30-60 ml/dakika, n=20) HIV ile enfekte hastalarda anlamlı ölçüde etkilenmediği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Kobisistat

HIV-1 ile enfekte olmayan, şiddetli böbrek yetmezliği (tahmini kreatinin klirensi 30 ml/dk'nin altında) olan kişilerde kobisistatın farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında, kobisistatın düşük renal klirensine uygun olarak kobisistat farmakokinetiği açısından anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

REZOLSTA karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Darunavir

Darunavir birincil olarak karaciğerde metabolize edilir ve atılır. Günde iki kez uygulanan darunavir/ritonavir (600/100 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, hafif (Child-Pugh Sınıf A, n=8) ve orta derecede (Child-Pugh Sınıf B, n=8) karaciğer yetmezliği olan kişilerde hastalarda darunavirin toplam plazma konsantrasyonlarının sağlıklı kişilerinkiyle benzer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bağlanmamış darunavir konsantrasyonları sırasıyla %55 (Child-Pugh Sınıf A) ve %100 (Child-Pugh Sınıf B) daha yüksek bulunmuştur. Bu artışın klinik önemi bilinmemektedir; dolayısıyla darunavir/ritonavir dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliğinin darunavirin farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Kobisistat

Kobisistat birincil olarak karaciğerde metabolize edilir ve atılır. HIV-1 ile enfekte olmayan, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan kişilerde kobisistatın farmakokinetik çalışması gerçekleştirilmiştir. Orta derecede yetmezliği olan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında kobisistat farmakokinetiği bakımından klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda REZOLSTA dozunun ayarlanması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin (Child-Pugh Sınıf C) kobisistat farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmamıştır.

Hepatit B ve/veya hepatit C virüs koenfeksiyonu:

Klinik çalışmalarda, hepatit B ve/veya C virüs enfeksiyonunun darunavir ve kobisistat farmakokinetiği üzerindeki etkisinin belirlenmesi için yeterli farmakokinetik veriler elde edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Gebelik ve doğum sonrası

Gebelik sırasında REZOLSTA ile tedavi darunavir maruziyetinde azalmaya neden olur. Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde, REZOLSTA alan kadınlarda total darunavir C_{maks} , EAA_{24saat} ve C_{min} için ortalama bireye ait değerler doğum sonrası değerler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %49, %56 ve %92 daha düşük bulunmuştur; gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde, total darunavir C_{maks} , EAA_{24saat} ve C_{min} değerleri doğum sonrası değerler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %37, %50 ve %89 daha düşük bulunmuştur. C_{min} düzeylerindeki yaklaşık %90'luk azalma da dahil, bağlı olmayan fraksiyonda da önemli azalma bulunmuştur. Bu düşük maruziyetlerin temel nedeni, gebelikle ilişkili enzim indüksiyonu sonucu kobisistat maruziyetinde meydana gelen belirgin azalmadır (aşağıya bakınız).

Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde, gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde ve doğum sonrasında bir antiretroviral rejimin parçası olarak günde bir kez darunavir/kobisistat 800/150 mg uygulamasından sonra total darunavirin farmakokinetik sonuçları			
Total darunavirin farmakokinetiği (ortalama ± SS)	Gebeliğin ikinci üç aylık dönemi N=7	Gebeliğin üçüncü üç aylık dönemi N=6	Doğum sonrası (6-12 hafta) N=6
C_{maks} , ng/mL	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
EAA_{24saat} , ng.s/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

Gebelik sırasında kobisistat maruziyeti azalmış, bu da potansiyel olarak darunavirin yeterince güçlendirilmemesine neden olmuştur. Gebeliğin ikinci üç aylık döneminde, kobisistat C_{maks} , EAA_{24saat} , ve C_{min} değerleri doğum sonrası değerler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %50, %63 ve %83 daha düşük bulunmuştur. Gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde, kobisistat C_{maks} , EAA_{24saat} , ve C_{min} değerleri doğum sonrası değerler ile karşılaştırıldığında sırasıyla %27, %49 ve %83 daha düşük bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Darunavir

Hayvan toksikoloji araştırmaları, klinik maruziyet seviyelerine kadarki maruziyetlerde, tek başına darunavir ile farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde; ritonavir ile kombinasyon halinde ise sıçanlarda ve köpeklerde gerçekleştirilmiştir. Farelerde, sıçanlarda ve köpeklerde yapılan tekrarlı doz toksikoloji araştırmalarında darunavir ile tedavinin ancak sınırlı etkileri olmuştur. Kemirgenlerde hedef organlar olarak hematopoetik sistem, kan koagülasyon sistemi, karaciğer ve tiroid tanımlanmıştır. Kırmızı kan hücresiyle bağlantılı parametrelerde, aktive kısmi tromboplastin zamanında artışlarla birlikte değişken, ancak sınırlı bir azalma gözlenmiştir. Karaciğer (hepatosit hipertrofisi, vakuolleşme, karaciğer enzimlerinin yükselmesi) ve tiroid (foliküler hipertrofi) değişiklikleri gözlenmiştir. Sıçanlarda, yalnızca darunavir tedavisine kıyasla darunavir ile ritonavir kombinasyonu RBC parametreleri, karaciğer ve tiroid üzerindeki etkide küçük bir artışa ve pankreasta adacık fibrozisinin artmış insidansına (sadece erkek sıçanlarda) sebep olmuştur. Köpeklerde önerilen dozda klinik maruziyete eşdeğer maruziyet düzeylerinde majör toksisite bulguları ya da hedef organlar tanımlanmamıştır.

Sıçanlarda gerçekleştirilen bir araştırmada, maternal toksisite varlığında implantasyonlar ve korpus luteum sayısı düşmüştür. Diğer taraftan, 1000 mg/kg/gün'e kadar varan dozlarda darunavir tedavisiyle ve insanlarda klinik olarak önerilen dozun altındaki maruziyet düzeyleriyle ($EAA-0.5$ katı) çiftleşme ya da fertilité üzerinde bir etki olmamıştır. Aynı doz düzeylerine kadar olan dozlarda tek başına darunavir tedavisinde sıçanlarda ve tavşanlarda, ritonavir ile kombinasyon halinde tedavi edildiğinde de farelerde hiçbir teratojenite görülmemiştir. Maruziyet düzeyleri insanlarda önerilen klinik dozla maruziyetten daha düşük

olmuştur. Sıçanlarda yapılan bir pre- ve post-natal gelişim değerlendirmesinde ritonavir ile birlikte ya da ritonavir olmaksızın darunavir, süttten kesilmeden önce yavrunun vücut ağırlığında geçici bir azalmaya neden olmuştur ve kulaklarda ve gözlerin açılmasında hafif bir gecikme görülmüştür. Darunavirin ritonavir ile kombinasyonu, laktasyonun 15. gününde şaşırma tepkisi veren yavruların sayısında düşüğe ve laktasyon süresince yavru sağkalımında azalmaya neden olmuştur. Bu etkiler, yavrunun etkin maddeye süt ve/veya maternal toksisite yoluyla maruz kalmasına bağlı olabilir. Memeden kesmeden sonraki fonksiyonlar, tek başına ya da ritonavir ile kombinasyon halindeki darunavirden etkilenmemiştir. 23 ila 26 günlük yaşa kadar darunavir alan juvenil sıçanlarda, hayvanların bazılarında konvülsiyonlar ile birlikte mortalitede artış gözlenmiştir. 5 ile 11 günlük yaş aralığında mg/kg temelinde benzer dozlardan sonra plazma, karaciğer ve beyindeki maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenenden önemli ölçüde daha fazlaydı. 23. günden sonra, maruziyet erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur. Juvenil hayvanlarda artan maruziyet kısmen de olsa ilaç metabolize eden enzimlerin olgunlaşmamış olmasına bağlıdır. Yaş olarak 26 günlük juvenil sıçanlarda 1000 mg/kg darunavir (tek doz) ile ve 23 ila 50 günlük olanlarda 500 mg/kg tekrarlanan dozlarda herhangi bir tedavi ile ilişkili mortalite kaydedilmemiştir ve darunavire maruziyet ile toksisite profili erişkin sıçanlarda gözlenenle benzer olmuştur.

İnsan kan beyin engelinin ve karaciğer enzimlerinin gelişim hızı açısından belirsizliklerden dolayı REZOLSTA ile düşük doz ritonavir 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanılmamalıdır.

Darunavir, karsinojenik potansiyel açısından 104 haftaya kadar fare ve sıçanlara oral gavaj ile uygulamayla değerlendirilmiştir. Farelere 150, 450 ve 1,000 mg/kg'lık ve sıçanlara 50, 150 ve 500 mg/kg'lık günlük dozlar uygulanmıştır. Hepatosellüler adenoma ve karsinoma insidansındaki doz ile ilişkili artışlar her iki türde de erkek ve dişilerde gözlenmiştir. Tiroid foliküler hücre adenomları erkek sıçanlarda kaydedilmiştir. Darunavir uygulaması, fare ve sıçanlarda diğer herhangi benign veya malign neoplazma insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmamıştır. Kemirgenlerde gözlenen hepatosellüler tümörler ve tiroid tümörlerinin, insanlarda anlamının sınırlı olacağı düşünülmektedir. Sıçanlarda tekrarlı darunavir uygulaması, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna ve tiroid hormonu eliminasyonunda artışa neden olmuştur ve bu durum, insanlarda değil fakat sıçanlarda tiroid neoplazmalarına yatkınlığa neden olur. Test edilen en yüksek dozlarda ritonavir ile birlikte uygulanan darunavire sistemik maruziyet (EAA temelinde), insanlarda önerilen terapötik

dozlarda gözlenenlere kıyasla, 0.4 ve 0.7 kat (fareler) ile 0.7 ve 1 kat (sıçanlar) arasında olmuştur. İnsandaki maruziyet düzeyinde veya altında darunavir uygulamasından 2 yıl sonra, fare (nefroz) ve sıçanlarda (kronik progresif nefropati) böbrek değişiklikleri gözlenmiştir. Darunavir insan lenfositlerindeki bakteriyel ters mutasyon (Ames), kromozomal aberasyon gibi bir dizi *in vitro* ve *in vivo* ölçümlerde ve farelerdeki *in vivo* mikronükleus testinde mutajenik veya genotoksik bulunmamıştır.

Kobisistat

Klinik dışı veriler, konvansiyonel tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme ve gelişim toksisitesi çalışmaları esas alındığında insanlar için herhangi bir spesifik tehlike göstermemiştir. Sıçanlarda ve tavşan gelişimsel toksisite çalışmalarında teratojenik etkiler gözlenmemiştir. Sıçanlarda, anlamlı maternal toksisiteye neden olan bir dozda fetüslerin omurga ve sternebralarında osifikasyon değişiklikleri meydana gelmiştir.

Ex vivo tavşan çalışmaları ve *in vivo* köpek çalışmaları, kobisistatın QT uzaması için düşük potansiyeli olduğunu ve önerilen günlük 150 mg dozda insan maruziyetinden en az 10 kat yüksek ortalama konsantrasyonlarda PR aralığını hafifçe uzatarak sol ventrikül fonksiyonunu azaltabileceğini öne sürmüştür.

Sıçanlarda kobisistat ile yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışması, insanlar için geçerliliği olmayan tümörjenik potansiyelin bu tür için spesifik olduğunu göstermiştir. Farelerde yapılan uzun dönem karsinojenisite çalışması, karsinojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Hipromelloz

Kolloidal silikon dioksit

Silikatlaşmış mikrokristalize selüloz

Krospovidon

Magnezyum stearat

Tabletin film kaplaması

Polivinil alkol – kısmen hidrolize

Makrogol 3350
Titanyum dioksit
Talk
Kırmızı demir oksit
Siyah demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3 Raf ömrü

24 ay

Şişe açıldıktan sonra 6 hafta.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Bu tıbbi ürün herhangi bir özel saklama koşulu gerektirmez.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tablet içeren yüksek yoğunluklu polietilen (HDPE) beyaz renkli şişelerde, polipropilen (PP) çocuk emniyetli kapakla kapatılmış olarak pazara sunulmuştur.

Ambalaj içerisinde bir şişe bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel imha gereklilikleri mevcut değildir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Johnson and Johnson Sıhhi Mal. San. ve Tic. Ltd. Şti.

Ertürk Sok. Keçeli Plaza No:13 34810 Kavacık/Beykoz/İstanbul

Tel: 0216 538 20 00

Faks: 0216 538 23 69

8. RUHSAT NUMARASI

2019/217

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.04.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ