

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Compressa rosa di forma ovale di 23 mm x 11,5 mm, con "800" inciso da un lato e "TG" dall'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

REZOLSTA è indicato in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana-1 (HIV-1) in adulti di almeno 18 anni di età. L'analisi del genotipo deve essere una guida per l'utilizzo di REZOLSTA (vedere sezioni 4.2, 4.3, 4.4 e 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere somministrato da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

#### Posologia

Dopo l'inizio della terapia con REZOLSTA i pazienti devono essere avvisati di non modificare il dosaggio o interrompere la terapia senza aver prima consultato il medico.

#### *Pazienti naïve alla ART*

La dose raccomandata è di una compressa rivestita di REZOLSTA una volta al giorno assunta con il cibo.

#### *Pazienti precedentemente trattati con ART*

Il regime posologico di una compressa rivestita di REZOLSTA una volta al giorno assunta con il cibo può essere utilizzato in pazienti con precedente esposizione a farmaci antiretrovirali che non presentano mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV-RAM)\* e che abbiano livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 100.000 copie/ml e conta delle cellule CD4+  $\geq 100$  cellule x 10<sup>6</sup>/L (vedere paragrafo 4.1).

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

In tutti gli altri pazienti precedentemente trattati con ART o se non è disponibile il test genotipico HIV-1, l'uso di REZOLSTA non è appropriato e si deve utilizzare un altro regime antiretrovirale. Per la posologia vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto degli altri farmaci antiretrovirali.

#### *Raccomandazioni per le dosi dimenticate*

Se viene dimenticata una dose di REZOLSTA entro 12 ore dall'orario abituale di assunzione, il paziente deve essere istruito affinché assuma immediatamente la dose saltata insieme al cibo. Nel caso in cui siano trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione, la dose saltata non deve essere più assunta ed il paziente deve tornare al consueto orario di assunzione della dose successiva.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Per questa popolazione di pazienti le informazioni sono limitate e quindi REZOLSTA deve essere utilizzato con cautela in pazienti al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione epatica*

Non sono disponibili dati di farmacocinetica riguardo l'uso di REZOLSTA nei pazienti con compromissione epatica.

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati dal sistema epatico. Studi separati di darunavir/ritonavir e cobicistat suggeriscono che non è raccomandato l'aggiustamento della dose nei pazienti con una compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh) o moderato (Child-Pugh Classe B di Child-Pugh), comunque REZOLSTA deve essere usato con cautela in questi pazienti.

Non ci sono dati riguardanti l'uso di darunavir o cobicistat in pazienti con grave compromissione epatica. Una grave compromissione epatica potrebbe comportare un incremento dell'esposizione a darunavir e/o cobicistat e ad un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Pertanto, REZOLSTA non deve essere somministrato nei pazienti con compromissione epatica grave (Classe C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

##### *Compromissione renale*

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. REZOLSTA non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min se un eventuale farmaco somministrato congiuntamente (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil) richiede un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Sulla base della eliminazione renale molto limitata di cobicistat e darunavir, non sono necessarie precauzioni speciali o aggiustamenti della dose di REZOLSTA per i pazienti con compromissione renale. Darunavir, cobicistat o la loro associazione non sono stati studiati in pazienti sottoposti a dialisi e quindi non può essere formulata alcuna raccomandazione per questi pazienti. (vedere paragrafo 5.2).

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di REZOLSTA in pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 17 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Non ci sono dati disponibili. REZOLSTA non deve essere usato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 3 anni a causa di problematiche di sicurezza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Per assicurare la somministrazione dell'intera dose sia di darunavir che di cobicistat, la compressa deve essere deglutita intera.

I pazienti devono essere istruiti ad assumere REZOLSTA entro 30 minuti dal completamento di un pasto (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child-Pugh).

La co-somministrazione con i seguenti medicinali è controindicata per il potenziale rischio di perdita dell'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.5):

- carbamazepina, fenobarbital, fenitoina (anticonvulsivanti)
- rifampicina (antimicobatterico)
- Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (prodotto erboristico).

La co-somministrazione dei seguenti medicinali è controindicata per il potenziale rischio di eventi avversi gravi e/o che mettono a rischio la vita del paziente (vedere paragrafo 4.5):

- alfuzosina (antagonista dei recettori alfa 1-adrenergici)
- amiodarone, bepridile, dronedarone, chinidina, ranolazina, lidocaina sistemica, (antiaritmici / antianginosi)
- astemizolo, terfenadina (antiistaminici)
- colchicina, quando utilizzata in pazienti con compromissione renale e/o epatica (antigotta) (vedere paragrafo 4.5)
- rifampicina (antimicobatterico)
- derivati dell'ergot (come diidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergonovina)
- cisapride (pro-cinetico gastrointestinale)
- pimozide, quetiapina, sertindolo (antipsicotici/neurolettici) (vedere paragrafo 4.5)
- triazolam, midazolam somministrati per via orale (sedativi/ipnotici) (per le precauzioni sull'uso di midazolam somministrato per via parenterale vedere paragrafo 4.5)
- sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), avanafil (inibitori della PDE-5)
- simvastatina e lovastatina (inibitori della HMG Co-A reduttasi) (vedere paragrafo 4.5)
- ticagrelor (inibitore dell'aggregazione piastrinica).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

È consigliata una regolare valutazione della risposta virologica. In caso di mancanza o perdita della risposta virologica, deve essere effettuato il test di resistenza.

Darunavir si lega in modo predominante alla  $\alpha_1$ -glicoproteina acida. Questo legame proteico è concentrazione dipendente, indicativo di saturazione di legame. Pertanto non può essere escluso lo spiazzamento di medicinali fortemente legati alla  $\alpha_1$ -glicoproteina acida (vedere paragrafo 4.5).

#### Pazienti precedentemente trattati con ART

REZOLSTA non deve essere usato in pazienti precedentemente trattati con ART con una o più mutazioni DRV RAM o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml o conta delle cellule CD4+  $< 100$  cellule  $\times 10^6/l$  (vedere paragrafo 4.2).

Le combinazioni con regimi di base ottimizzati (OBR) diverse da  $\geq 2$  NRTI non sono state studiate in questa popolazione. Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV-1 diversi dal B (vedere paragrafo 5.1).

### Pazienti anziani

Dal momento che le informazioni disponibili sull'impiego di REZOLSTA nei pazienti con età superiore a 65 anni sono limitate, è necessario prestare cautela data la maggiore frequenza di disfunzioni epatiche e patologie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Reazioni cutanee gravi

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 3.063), sono state riportate, nello 0,4% dei pazienti, reazioni cutanee gravi che possono essere accompagnate da febbre e/o aumento delle transaminasi. DRESS (Reazione Cutanea da Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici) e Sindrome di Stevens-Johnson sono state riferite raramente (< 0,1%), la necrolisi epidermica-tossica e la pustolosi esantematica acuta generalizzata sono state segnalate dopo la commercializzazione. REZOLSTA deve essere sospeso immediatamente se si sviluppano segni o sintomi di reazioni cutanee gravi. Queste possono includere, ma non essere limitate a, rash grave o rash accompagnato da febbre, malessere generale, affaticamento, dolori articolari o muscolari, vescicole, lesioni del cavo orale, congiuntivite, epatite e/o eosinofilia.

Il rash si è verificato più comunemente nei pazienti precedentemente trattati che ricevevano un regime contenente darunavir/ritonavir + raltegravir rispetto ai pazienti che ricevevano darunavir/ritonavir senza raltegravir o raltegravir senza darunavir/ritonavir (vedi paragrafo 4.8).

### Allergia ai sulfamidici

Darunavir contiene una porzione sulfonamidica. REZOLSTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti affetti da allergia nota ai sulfamidici.

### Epatotossicità

Con l'uso di darunavir/ritonavir è stata riferita epatite farmaco-indotta (ad es. epatite acuta, epatite citolitica). Durante il programma di sviluppo clinico (N = 3.063), è stata riportata epatite in 0,5% di pazienti che ricevevano una terapia antiretrovirale di associazione contenente darunavir /ritonavir. Pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, incluse l'epatite cronica attiva B o C, presentano un rischio aumentato di manifestare alterazioni della funzionalità epatica, incluse reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente letali. In caso di concomitante terapia antivirale per l'epatite B o C, riferirsi al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di questi medicinali.

Prima di iniziare la terapia con REZOLSTA devono essere eseguiti appropriati esami di laboratorio e i pazienti devono essere monitorati durante il trattamento. Il monitoraggio, in caso di aumento di ASL e ALT, deve essere tenuto in considerazione per i pazienti con concomitante epatite cronica, cirrosi o in pazienti con transaminasi elevate prima del trattamento, specialmente durante i primi mesi di trattamento con REZOLSTA.

Qualora si evidenzia una nuova alterazione epatica o un peggioramento della stessa (incluso l'aumento clinicamente significativo degli enzimi epatici e/o sintomi come affaticamento, anoressia, nausea, ittero, urine scure, dolorabilità epatica, epatomegalia) in pazienti che stanno utilizzando REZOLSTA deve essere prontamente considerata l'interruzione o la sospensione del trattamento.

### Pazienti con condizioni cliniche concomitanti

#### *Compromissione epatica*

Il profilo di sicurezza ed efficacia di REZOLSTA, darunavir o cobicistat non è stato determinato per i pazienti con gravi disturbi epatici concomitanti. REZOLSTA è quindi controindicato nei pazienti affetti da grave compromissione epatica. A causa di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di darunavir libero, REZOLSTA deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve o moderato (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. Questo effetto sulla creatinina sierica, con conseguente riduzione della clearance stimata della creatinina, deve essere tenuto in considerazione quando

REZOLSTA è somministrato a pazienti per i quali la clearance stimata della creatinina è usata per guidare aspetti della loro gestione clinica, inclusa la regolazione delle dosi di medicinali co-somministrati. Per maggiori informazioni consultate il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

REZOLSTA non deve essere iniziato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 70 ml/min quando co-somministrato con uno o più medicinali che richiedono un aggiustamento della dose basato sulla clearance della creatinina (ad es. emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato o adefovir dipivoxil) (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Nei pazienti con compromissione renale non sono richiesti particolari aggiustamenti della dose o precauzioni. Poiché darunavir e cobicistat sono altamente legati alle proteine plasmatiche, è improbabile che vengano rimossi in modo significativo dall'emodialisi o dalla dialisi peritoneale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Attualmente non sono disponibili dati adeguati per stabilire se la co-somministrazione di tenofovir disoproxil fumarato e cobicistat sia associata a un aumento del rischio di reazioni avverse renali in confronto ai regimi che comprendono tenofovir disoproxil fumarato senza cobicistat.

#### *Pazienti emofilici*

Sono stati segnalati casi di aumento di sanguinamento, compresi ematomi cutanei spontanei ed emartrosi nei pazienti affetti da emofilia di tipo A e B, trattati con gli inibitori delle proteasi (PI) dell'HIV. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose addizionale di fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli PI dell'HIV è stato continuato, oppure reintrodotta nel caso in cui fosse stato interrotto. È stata ipotizzata una relazione causale, benché il meccanismo d'azione non sia stato chiarito. I pazienti emofilici devono pertanto essere consapevoli della possibilità di aumento degli episodi emorragici.

#### Diabete mellito/iperglicemia

Casi di diabete mellito di nuova insorgenza, iperglicemia o esacerbazione di diabete mellito preesistente sono stati segnalati nei pazienti in terapia con antiretrovirali, compresi gli PI dell'HIV. In alcuni di questi pazienti, l'iperglicemia era grave e in alcuni casi anche associata a chetoacidosi. Molti pazienti presentavano condizioni cliniche confondenti che in alcuni casi hanno richiesto una terapia con agenti farmacologici che sono stati associati allo sviluppo di diabete mellito o di iperglicemia.

#### Ridistribuzione della massa grassa e disturbi metabolici

La terapia antiretrovirale associata è stata associata ad una ridistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV. Le conseguenze a lungo termine di questi eventi sono al momento sconosciute. La conoscenza in merito al meccanismo d'azione è incompleta. È stata ipotizzata una correlazione fra lipomatosi viscerale e gli PI dell'HIV e tra lipoatrofia e gli inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI). Un rischio maggiore di lipodistrofia è stato associato alla presenza di fattori individuali, quali l'età avanzata, e di fattori correlati ai farmaci, come la maggiore durata del trattamento antiretrovirale e i disturbi metabolici associati. L'esame clinico deve comprendere la valutazione dei segni fisici di ridistribuzione del grasso. È necessario prendere in considerazione il livello dei lipidi sierici e della glicemia. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato (vedere paragrafo 4.8).

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia da considerarsi multifattoriale (concomitante uso di corticosteroidi, consumo di alcol, immunodepressione grave, indice di massa corporea elevato), casi di osteonecrosi sono stati riportati particolarmente in pazienti con malattia da HIV avanzata e/o esposizione prolungata alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). I pazienti devono essere avvisati di mettersi in contatto con il medico in caso in cui abbiano dolori o rigidità articolari o difficoltà di movimento delle articolazioni.

### Sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria (IRIS)

Nei pazienti HIV positivi con immunodeficienza grave, al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria contro agenti patogeni opportunistici asintomatici o residui, causando gravi condizioni cliniche o un peggioramento dei sintomi. Di solito queste reazioni sono state osservate nelle prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Alcuni esempi rilevanti sono retinite da citomegalovirus, infezioni da micobatteri generalizzate e/o focali e polmonite causata da *Pneumocystis jirovecii* (precedentemente noto come *Pneumocystis carinii*). È necessario valutare eventuali sintomi infiammatori e istituire un trattamento laddove necessario. Inoltre, negli studi clinici in cui sono stati co-somministrati darunavir e basse dosi di ritonavir, è stata osservata la riattivazione dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Interazioni con altri medicinali

Farmaco-interazioni potenzialmente pericolose per la vita e fatali sono state riportate in pazienti trattati con colchicina e potenti inibitori del CYP3A e delle glicoproteine-P (P-gp) (vedi paragrafo 4.5).

REZOLSTA non deve essere utilizzato in associazione ad un altro antiretrovirale che richiede un potenziatore farmacocinetico poiché le raccomandazioni posologiche per queste combinazioni non sono state stabilite. REZOLSTA non deve essere utilizzato in concomitanza a prodotti contenenti ritonavir o a regimi contenenti ritonavir o cobicistat.

Al contrario di ritonavir, cobicistat non è un induttore di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o UGT1A1. In caso di passaggio da ritonavir a cobicistat come potenziatore farmacologico, occorre cautela nelle prime due settimane di trattamento con REZOLSTA, in particolare se le dosi di eventuali medicinali somministrati in concomitanza sono state titolate o aggiustate durante l'uso di ritonavir come potenziatore farmacologico.

### Popolazione pediatrica

REZOLSTA non è raccomandato per l'uso nei pazienti pediatrici (dai 3 ai 17 anni di età). REZOLSTA non deve essere utilizzato nei pazienti pediatrici al di sotto dei 3 anni di età (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono stati effettuati studi d'interazione con REZOLSTA. Poiché REZOLSTA contiene darunavir e cobicistat, le interazioni che sono state identificate con darunavir (in combinazione con basse dosi di ritonavir) e con cobicistat determinano le interazioni che possono verificarsi con REZOLSTA. Gli studi di interazione relativi a darunavir/ritonavir e cobicistat sono stati condotti soltanto in soggetti adulti.

### Medicinali che possono essere influenzati da darunavir/cobicistat

Darunavir è un inibitore di CYP3A, un debole inibitore di CYP2D6 e un inibitore di P-gp. Cobicistat è un potente inibitore non reattivo di CYP3A e un debole inibitore CYP2D6. Cobicistat inibisce i trasportatori della glicoproteina-p (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 e OATP1B3. La co-somministrazione di cobicistat con medicinali che sono substrati di questi trasportatori può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei medicinali co-somministrati. Da parte di cobicistat non ci si attende un'inibizione di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 o CYP2C19, né un'induzione di CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 o P-gp (MDR1). La co-somministrazione di darunavir/cobicistat e medicinali metabolizzati principalmente da CYP3A può determinare un aumento dell'esposizione sistemica a questi medicinali, che potrebbe aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse.

Pertanto REZOLSTA non deve essere associato con medicinali che siano altamente dipendenti dal CYP3A per la clearance e per i quali l'aumento di esposizione sistemica sia associato a eventi avversi gravi e/o pericolosi per la vita (indice terapeutico ristretto) (vedere paragrafo 4.3).

#### Medicinali che influenzano l'esposizione a darunavir/cobicistat

Darunavir e cobicistat sono metabolizzati da CYP3A. Ci si aspetta che i medicinali che inducono l'attività del CYP3A aumentino la clearance di darunavir e cobicistat, determinando una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir e cobicistat (ad es. efavirenz, carbamazepina, fenitoina, fenobarbitale, rifampicina, rifapentina, rifabutina, erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.3 e la tabella delle interazioni seguente).

La co-somministrazione di REZOLSTA con altri medicinali che inibiscono il CYP3A può diminuire la clearance di darunavir e cobicistat e può determinarne un aumento delle concentrazioni plasmatiche (ad es. azoli sistemici come ketoconazolo e clotrimazolo). Queste interazioni sono descritte nella tabella delle interazioni seguente.

REZOLSTA non deve essere usato in concomitanza a farmaci o regimi contenenti ritonavir o cobicistat. REZOLSTA non deve essere usato in associazione con i singoli componenti di REZOLSTA (darunavir o cobicistat). REZOLSTA non deve essere usato in associazione con un altro antiretrovirale che richieda un potenziamento farmacologico poiché le raccomandazioni posologiche per tali associazioni non sono state stabilite.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni attese tra REZOLSTA e medicinali antiretrovirali e non antiretrovirali sono elencate nella tabella sottostante e si basano sulle interazioni identificate con darunavir/ritonavir e con cobicistat.

Il profilo di interazione di darunavir dipende se viene usato come potenziatore farmacologico ritonavir o cobicistat, pertanto ci possono essere differenti raccomandazioni per l'uso di darunavir con concomitanti medicinali. Nella tabella seguente viene specificato quando le raccomandazioni per REZOLSTA differiscono da quelle per darunavir potenziato con basse dosi di ritonavir. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di PREZISTA per ulteriori informazioni.

<b>INTERAZIONI E RACCOMANDAZIONI SULLA DOSE IN ASSOCIAZIONE CON ALTRI MEDICINALI</b>		
<b>Medicinali per area terapeutica</b>	<b>Interazione</b>	<b>Raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione</b>
<b>ANTIRETROVIRALI HIV</b>		
<i><b>Inibitore dell'attività di strand transfer dell'integrasi</b></i>		
Dolutegravir	In base a considerazioni teoriche non ci si aspetta che dolutegravir influenzi la farmacocinetica di REZOLSTA.	REZOLSTA e dolutegravir possono essere usati senza aggiustamenti di dose.
Raltegravir	Alcuni studi clinici suggeriscono che raltegravir può causare una modesta riduzione delle concentrazioni plasmatiche di darunavir.	Allo stato attuale l'effetto di raltegravir sulle concentrazioni plasmatiche di darunavir non appare clinicamente rilevante; REZOLSTA e raltegravir possono essere somministrati senza aggiustamento della dose.



<b><i>Inibitori nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NRTI)</i></b>		
Didanosina 400 mg una volta al giorno.	Interazione non attesa sulla base del meccanismo d'azione (considerazioni teoriche).	REZOLSTA e didanosina possono essere usati senza aggiustamento della dose. Quando didanosina è co-somministrata con REZOLSTA, didanosina deve essere somministrata a stomaco vuoto, 1 ora prima o 2 ore dopo REZOLSTA (che deve essere somministrato con il cibo).
Tenofovir disoproxil fumarato	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di tenofovir. (inibizione di glicoproteina-p)	REZOLSTA e tenofovir disoproxil fumarato possono essere usati senza aggiustamento della dose. Il monitoraggio della funzione renale può essere indicato quando REZOLSTA è dato in associazione con tenofovir disoproxil fumarato, particolarmente in pazienti con concomitanti disturbi sistemici o renali, o in pazienti che assumono agenti nefrotossici.
Abacavir Emtricitabina Lamivudina Stavudina Zidovudina	Basandosi sulle differenti vie di eliminazione degli altri NRTI (cioè emtricitabina, lamivudina, stavudina e zidovudina) escreti principalmente per via renale, e abacavir il cui metabolismo non è mediato dal CYP, non ci si aspettano interazioni tra questi medicinali e REZOLSTA.	REZOLSTA può essere somministrato con questi NRTI senza aggiustamenti della dose.
<b><i>Inibitori non nucleosidici/nucleotidici della trascrittasi inversa dell'HIV (NNRTI)</i></b>		
Efavirenz	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che efavirenz riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA ed efavirenz non è raccomandata.  Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.
Etravirina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che etravirina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA ed etravirina non è raccomandata.  Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.

Nevirapina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che nevirapina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat, (Induzione di CYP3A). Ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di nevirapina. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e nevirapina non è raccomandata.  Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.
Rilpivirina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di rilpivirina. (inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e rilpivirina può essere effettuata senza aggiustamenti di dose poiché l'aumento atteso delle concentrazioni di rilpivirina non è considerato clinicamente rilevante.
<b>CCR5 ANTAGONISTI</b>		
Maraviroc 150 mg due volte al giorno	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di maraviroc. (Inibizione di CYP3A)	La dose raccomandata di maraviroc in co-somministrazione con REZOLSTA è di 150 mg due volte al giorno. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di maraviroc.
<b>ANESTETICI</b>		
Alfentanil	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di alfentanil.	L'uso concomitante con REZOLSTA può richiedere di abbassare la dose di alfentanil e richiede il monitoraggio per i rischi di depressione respiratoria prolungata o ritardata.
<b>ANTIACIDI</b>		
Alluminio/magnesio idrossido Calcio carbonato	Non ci si aspettano interazioni sul meccanismo in base a considerazioni teoriche.	REZOLSTA e antiacidi possono essere usati in concomitanza senza aggiustamento della dose.
<b>ANTIANGINA/ANTIARITMICI</b>		
Disopiramide Flecainide Mexiletina Propafenone  Amiodarone Bepiridile Dronedarone Lidocaina (sistemica) Chinidina Ranolazina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antiaritmici. (Inibizione di CYP3A)	Per questi antiaritmici, quando co-somministrati con REZOLSTA è necessaria cautela ed è raccomandato il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, se disponibile.  La co-somministrazione di amiodarone, bepiridile, dronedarone, lidocaina sistemica, chinidina o ranolazina e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Digossina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche della digossina. (inibizione di glicoproteina-p)	Si raccomanda di prescrivere la dose iniziale più bassa possibile di digossina ai pazienti che assumono REZOLSTA. La dose di digossina deve essere titolata attentamente per ottenere l'effetto clinico desiderato verificando lo stato clinico generale del soggetto.

<b>ANTIBIOTICI</b>		
Claritromicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che claritromicina aumenti le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Inibizione di CYP3A) Le concentrazioni di claritromicina possono essere aumentate dalla co-somministrazione con REZOLSTA. (Inibizione di CYP3A)	È necessaria cautela quando claritromicina è associata con REZOLSTA.  Per la dose raccomandata in pazienti con compromissione renale consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di claritromicina.
<b>ANTICOAGULANTI/INIBITORI DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA</b>		
Apixaban Dabigatran etexilato Rivaroxaban	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di REZOLSTA con questi anticoagulanti può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante (inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-p).	La co-somministrazione di REZOLSTA e questi anticoagulanti non è raccomandata.
Ticagrelor	In base a considerazioni teoriche la co-somministrazione di REZOLSTA con ticagrelor può aumentare le concentrazioni dell'anticoagulante (inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-p).	La co-somministrazione di REZOLSTA con ticagrelor è controindicata.  È raccomandato l'uso di altri anticoagulanti che non sono soggetti ad inibizione o induzione di CYP (ad es. prasugrel) (vedere paragrafo 4.3).
Warfarin	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può alterare le concentrazioni plasmatiche di warfarin.	Si raccomanda di monitorare l'indice di normalizzazione internazionale (INR) quando warfarin è co-somministrato con REZOLSTA.
<b>ANTICONVULSIVANTI</b>		
Carbamazepina Fenobarbitale Fenitoina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che questi anticonvulsivanti riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A).	La co-somministrazione di REZOLSTA con questi anticonvulsivanti è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
Prodotti erboristici Erba di San Giovanni	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che l'Erba di San Giovanni diminuisca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A).	La co-somministrazione di Erba di San Giovanni con REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Paroxetina Sertralina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A) Tuttavia, dati precedenti con darunavir potenziato con ritonavir hanno mostrato una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi (meccanismo non noto); questo può essere specifico per ritonavir.	Se questi antidepressivi devono essere somministrati con REZOLSTA, si raccomanda un monitoraggio clinico e se necessario un aggiustamento della dose di questi antidepressivi.
Amitriptilina Desipramina Imipramina Nortriptilina Trazodone	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antidepressivi. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A)	
<b>ANTIDIABETICI</b>		
Metformina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di metformina. (inibizione di MATE1)	Si raccomandano un attento monitoraggio del paziente e un aggiustamento della dose di metformina nei pazienti che assumono REZOLSTA.
<b>ANTIFUNGINI</b>		
Clotrimazolo Fluconazolo Itraconazolo Ketoconazolo Posaconazolo	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antifungini, e le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat possono essere aumentate dagli antifungini. (Inibizione di CYP3A)	È necessaria cautela nella somministrazione ed è raccomandato il controllo clinico.  Quando è necessaria una co-somministrazione, la dose giornaliera di itraconazolo o ketoconazolo non deve superare 200 mg.
Voriconazolo	Le concentrazioni di voriconazolo possono aumentare o diminuire quando co-somministrato con REZOLSTA.	Voriconazolo non deve essere co-somministrato con REZOLSTA a meno che una valutazione del rapporto rischio/beneficio non giustifichi l'uso di voriconazolo.
<b>ANTIGOTTA</b>		
Colchicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di colchicina. (inibizione di CYP3A e/o glicoproteina-p).	Se è necessario il trattamento con REZOLSTA si raccomanda una riduzione del dosaggio della colchicina o una interruzione del trattamento con la colchicina nei pazienti con normale funzione epatica o renale. La co-somministrazione di colchicina e REZOLSTA è controindicata nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.3).

<b>ANTIMALARICI</b>		
Artemetere/Lumefantrina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di lumefantrina. (Inibizione di CYP3A).	REZOLSTA e artemetere /lumefantrina possono essere usati senza aggiustamento della dose; tuttavia, a causa dell'aumento dell'esposizione di lumefantrina, l'associazione deve essere usata con cautela.
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che rifampicina riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di rifampicina e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Rifabutina Rifapentina	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che questi antimicobatterici riducano le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA con rifabutina e rifapentina non è raccomandata. Se è necessaria, la dose raccomandata di rifabutina è 150 mg 3 volte la settimana a giorni fissi (ad esempio lunedì, mercoledì, venerdì). È necessario un monitoraggio più stretto in merito alle reazioni avverse associate a rifabutina, che includono neutropenia e uveite, a causa dell'atteso aumento dell'esposizione a rifabutina. Un'ulteriore riduzione della dose di rifabutina non è stata studiata. Si deve tenere a mente che una dose di 150 mg due volte alla settimana potrebbe non fornire un'esposizione ottimale a rifabutina, con conseguente rischio di resistenza a rifabutina e fallimento della terapia. Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali per il trattamento appropriato della tubercolosi nei pazienti infetti da HIV.  Questa raccomandazione è differente per darunavir potenziato con ritonavir. Per ulteriori dettagli consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir.

<b>ANTINEOPLASTICI</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastina Vincristina</p> <p>Everolimus</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antineoplastici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Le concentrazioni di questi medicinali possono aumentare in caso di co-somministrazione con REZOLSTA, con possibile aumento degli eventi avversi abitualmente associati a questi medicinali. La co-somministrazione di uno di questi antineoplastici con REZOLSTA deve essere fatta con cautela.</p> <p>L'impiego concomitante di everolimus e REZOLSTA non è raccomandato.</p>
<b>ANTIPSIKOTICI/NEUROLETTICI</b>		
<p>Perfenazina Risperidone Tioridazina</p> <p>Pimozide Sertindolo Quetiapina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi antipsicotici. (inibizione di CYP2D6)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico in caso di co-somministrazione di REZOLSTA con perfenazina, risperidone o tioridazina. Si consideri una riduzione della dose di questi antipsicotici in caso di co-somministrazione con REZOLSTA.</p> <p>La co-somministrazione di pimozide, quetiapina o sertindolo con REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>β-BLOCCANTI</b>		
<p>Carvedilolo Metoprololo Timololo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi beta-bloccanti. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico se REZOLSTA è co-somministrato con questi beta-bloccanti, e si deve considerare una riduzione della dose dei beta-bloccanti.</p>
<b>CALCIO-ANTAGONISTI</b>		
<p>Amlodipina Diltiazem Felodipina Nicardipina Nifedipina Verapamil</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi calcio-antagonisti. (Inibizione di CYP3A e/o CYP2D6)</p>	<p>Quando questi medicinali sono co-somministrati con REZOLSTA si raccomanda monitoraggio clinico per l'effetto terapeutico e gli eventi avversi</p>

<b>CORTICOSTEROIDI</b>		
Budesonide Fluticasone  Prednisone	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi corticosteroidi. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e budesonide o fluticasone non è raccomandata a meno che il beneficio potenziale superi il rischio di effetti collaterali sistemici dei corticosteroidi.  L'uso concomitante di REZOLSTA può aumentare il rischio di sviluppare effetti sistemici dei corticosteroidi, quali sindrome di Cushing e soppressione surrenalica. Quando REZOLSTA è co-somministrato con corticosteroidi si raccomanda monitoraggio clinico.
Desametasone (sistemico)	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che desametasone (sistemico) riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A)	Desametasone per via sistemica deve essere usato con cautela in concomitanza a REZOLSTA.
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI ENDOTELIALI</b>		
Bosentan	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che bosentan riduca le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. (Induzione di CYP3A) Ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di bosentan. (Inibizione di CYP3A)	La co-somministrazione di REZOLSTA e bosentan non è raccomandata.
<b>ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA CONTRO IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)</b>		
<b><i>Inibitori della proteasi NS3-4A</i></b>		
Boceprevir Telaprevir	In base a considerazioni teoriche questi antivirali possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat. REZOLSTA può ridurre le concentrazioni plasmatiche degli antivirali.	La co-somministrazione di REZOLSTA con boceprevir o telaprevir non è raccomandata.
Simeprevir	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di simeprevir. Simeprevir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di darunavir e/o cobicistat.	La co-somministrazione di REZOLSTA con simeprevir non è raccomandata.

<b>INIBITORI DELL'HMG CO-A REDUTTASI</b>		
<p>Atorvastatina Fluvastatina Pitavastatina Pravastatina Rosuvastatina</p> <p>Lovastatina Simvastatina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori dell'HMG Co-A reduttasi. (Inibizione e/o trasporto di CYP3A)</p>	<p>L'impiego concomitante di un inibitore dell'HMG Co-A reduttasi e REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche dell'agente ipolipemizzante, che può causare effetti avversi come una miopatia. Quando la somministrazione di inibitori dell'HMG-CoA reduttasi e REZOLSTA è necessaria, si raccomanda di iniziare con la dose più bassa e titolare poi la dose fino all'effetto terapeutico desiderato controllando contemporaneamente la sicurezza.</p> <p>La co-somministrazione di REZOLSTA con lovastatina e simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>ANTAGONISTI DEL RECETTORE H<sub>2</sub></b>		
<p>Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina</p>	<p>In base a considerazioni teoriche non ci si aspettano interazioni.</p>	<p>REZOLSTA può essere co-somministrato con antagonisti del recettore H<sub>2</sub> senza aggiustamenti della dose.</p>
<b>IMMUNOSOPPRESSORI</b>		
<p>Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus</p> <p>Everolimus</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi immunosoppressori. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>È necessario il monitoraggio terapeutico quando vengono co-somministrati agenti immunosoppressori.</p> <p>L'uso concomitante di everolimus e REZOLSTA non è raccomandato.</p>
<b>BETA AGONISTI PER USO INALATORIO</b>		
<p>Salmeterolo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di salmeterolo. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>L'uso concomitante di salmeterolo e REZOLSTA non è raccomandato. L'associazione può causare un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari da salmeterolo, comprendenti allungamento del QT, palpitazioni e tachicardia sinusale.</p>
<b>ANALGESICI NARCOTICI/TRATTAMENTO DELLA DIPENDENZA DA OPIACEI</b>		
<p>Buprenorfina/naloxone</p>	<p>In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina e/o norbuprenorfina.</p>	<p>Potrebbero non essere necessari aggiustamenti del dosaggio per la buprenorfina quando co-somministrata con REZOLSTA ma è raccomandato un attento monitoraggio clinico per segni di tossicità da oppiacei.</p>



Metadone	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche di metadone.  Con darunavir potenziato con ritonavir, è stato osservata una piccola diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di metadone. Consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di darunavir per ulteriori informazioni.	Non è necessario un aggiustamento della dose quando si inizia la co-somministrazione con REZOLSTA. È raccomandato il monitoraggio clinico dato che la terapia di mantenimento potrebbe necessitare di un aggiustamento in alcuni pazienti.
Fentanil Ossicodone Tramadol	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può aumentare le concentrazioni plasmatiche degli analgesici. (Inibizione di CYP2D6 e/o CYP3A).	Quando REZOLSTA è co-somministrato con questi analgesici è raccomandato il monitoraggio clinico.
<b>CONTRACCETTIVI ORMONALI</b>		
Etinilestradiolo Noretindrone	In base a considerazioni teoriche REZOLSTA può alterare le concentrazioni plasmatiche di etinilestradiolo e/o noretindrone. (Inibizione di CYP3A, induzione di UGT/SULT)	Non sono disponibili dati per fare raccomandazioni posologiche sull'impiego di REZOLSTA con contraccettivi orali. Devono essere considerate forme di contraccezione alternative.
<b>INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI DI TIPO 5 (PDE-5)</b>		
Per il trattamento della disfunzione erettile Sildenafil Tadalafil Vardenafil          Avanafil	In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)	L'uso concomitante di inibitori della PDE-5, per il trattamento della disfunzione erettile, con REZOLSTA deve essere gestito con cautela. Se l'uso concomitante di REZOLSTA con sildenafil, vardenafil o tadalafil è indicato, si raccomanda di utilizzare sildenafil in singola dose non eccedente i 25 mg in 48 ore, vardenafil in dose singola non eccedente i 2,5 mg in 72 ore o tadalafil in dose singola non eccedente i 10 mg in 72 ore.  La combinazione di avanafil e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<p>Per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della PDE-5. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace di sildenafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare co-somministrato con REZOLSTA. Esiste un aumento potenziale degli eventi avversi associati a sildenafil (inclusi disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata e sincope). Quindi la co-somministrazione di REZOLSTA con sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>La co-somministrazione di tadalafil per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare con REZOLSTA non è raccomandata.</p>
<b>INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA</b>		
<p>Dexlansoprazolo Esomeprazolo Lansoprazolo Omeprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo</p>	<p>In base a considerazioni teoriche non ci si aspettano interazioni.</p>	<p>REZOLSTA può essere co-somministrato con inibitori della pompa protonica senza aggiustamenti di dose.</p>
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
<p>Buspirone Clorazepato Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenterale) Zolpidem</p> <p>Midazolam (orale) Triazolam</p>	<p>In base a considerazioni teoriche ci si aspetta che REZOLSTA aumenti le concentrazioni plasmatiche di questi sedativi/ipnotici. (Inibizione di CYP3A)</p>	<p>Si raccomanda il monitoraggio clinico se REZOLSTA è co-somministrato con questi sedativi/ipnotici, e si deve considerare una riduzione della dose dei sedativi/ipnotici.</p> <p>La co-somministrazione di REZOLSTA e midazolam per via parenterale deve essere fatta con cautela.</p> <p>Se REZOLSTA è co-somministrato con midazolam per via parenterale, si consiglia di farlo in una Unità di Terapia Intensiva (UTI) o in ambiente che garantisca un monitoraggio stretto e appropriate cure mediche in caso di depressione respiratoria e/o sedazione prolungata. Un aggiustamento della dose di midazolam deve essere preso in considerazione specialmente se si somministra più di una dose singola di midazolam.</p> <p>La co-somministrazione di midazolam orale o triazolam e REZOLSTA è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non esistono studi clinici adeguati e ben controllati con darunavir o cobicistat nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non indicano rischio diretto in gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

REZOLSTA deve essere impiegato in gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio.

### Allattamento

Non è noto se darunavir o cobicistat siano escreti nel latte materno. Gli studi condotti sui ratti hanno dimostrato che darunavir è escreti nel latte e ad alti livelli (1.000 mg/kg/giorno) è risultato tossico. Studi in animali hanno dimostrato che cobicistat è escreti nel latte. A causa della potenziale trasmissione dell'HIV e di potenziali reazioni avverse nei lattanti, è necessario informare le madri di non allattare al seno in nessuna circostanza se stanno assumendo REZOLSTA.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di darunavir o cobicistat sulla fertilità negli esseri umani. Negli animali non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base degli studi negli animali non ci si aspettano effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con REZOLSTA.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

REZOLSTA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, sono stati riportati casi di capogiri in alcuni pazienti, durante il trattamento con regimi contenenti darunavir somministrato con cobicistat e ed è quindi necessario tenerne conto quando si valuta la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza complessivo di REZOLSTA è basato sui dati degli studi clinici disponibili di darunavir potenziato con cobicistat o ritonavir, di cobicistat e sui dati post-marketing di darunavir/ritonavir. In molti casi non è chiaro se le reazioni avverse riportate siano correlate a darunavir, ritonavir, cobicistat, al vasto intervallo di medicinali usati nella gestione dell' HIV, o siano il risultato del processo patologico sottostante.

Poiché REZOLSTA contiene darunavir e cobicistat, si possono aspettare le reazioni avverse associate a ciascuno dei singoli componenti.

Durante lo studio clinico di Fase III GS-US-216-130 con darunavir/cobicistat (N = 313 pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati) il 66,5 % dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. La durata media del trattamento è stata di 58,4 settimane. Le più frequenti reazioni avverse riportate erano diarrea (28%), nausea (23%), e rash (16%). Le reazioni avverse gravi sono state diabete mellito, (farmaco-) ipersensibilità, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, rash e vomito. Tutte queste ADR gravi si sono verificate in un soggetto (0,3%) ad eccezione del rash che si è verificato in 2 soggetti (0,6%).

Durante il programma di sviluppo clinico di darunavir/ritonavir (N = 2613 soggetti con precedente esperienza di trattamento che hanno iniziato la terapia con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno), il 51,3% dei soggetti ha avuto almeno una reazione avversa. In media, la durata totale del trattamento per i soggetti è stata di 95,3 settimane. Le reazioni avverse più frequentemente riportate negli studi clinici e come segnalazioni spontanee sono diarrea, nausea, rash, mal di testa e vomito. Le

reazioni gravi più frequenti sono insufficienza renale acuta, infarto del miocardio, sindrome infiammatoria da immunoricostruzione, trombocitopenia, osteonecrosi, diarrea, epatite e piressia.

Nell'analisi alla settimana 96, il profilo di sicurezza di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in soggetti naïve al trattamento è stato simile a quello evidenziato per darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno nei soggetti con precedente esperienza di trattamento, con l'eccezione della nausea che è stata osservata più frequentemente nei soggetti naïve al trattamento. Questa differenza è stata causata da nausea di intensità lieve. Non sono stati identificati nuovi dati sulla sicurezza nell'analisi alla settimana 192 nei soggetti naïve al trattamento con ART in cui la durata media del trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno è stata di 162,5 settimane.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) e secondo la categoria di frequenza. All'interno di ogni categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ , a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Reazioni avverse riportate con darunavir/cobicistat in pazienti adulti

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA Categoria di frequenza	Reazione avversa
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Comune	(farmaco-) ipersensibilità
Non comune	sindrome infiammatoria da immunoricostruzione
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	
Comune	lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipodistrofia, lipoatrofia)*, anoressia, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comune	sogni anormali
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comune	diarrea, nausea
Comune	vomito, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia, flatulenza, aumento degli enzimi pancreatici
Non comune	pancreatite acuta

<i>Patologie epatobiliari</i>	
Comune	aumento degli enzimi epatici
Non comune	epatite*, epatite citolitica*
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Molto comune	eruzione cutanea (incluso rash maculare, maculopapulare, papulare, eritematoso, rash con prurito, rash generalizzato e dermatite allergica)
Comune	angioedema, prurito, orticaria
Raro	reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici*, sindrome di Stevens-Johnson*
Non nota	necrolisi epidermica tossica*, pustolosi esantematica acuta generalizzata*
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	
Comune	mialgia, osteonecrosi*
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	
Non comune	ginecomastia*
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comune	affaticamento
Non comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	aumento della creatininemia

\* queste reazioni avverse al farmaco non sono state riportate negli studi clinici con darunavir/cobicistat ma sono state segnalate durante il trattamento con darunavir/ritonavir e ci si aspetta si verifichino anche con darunavir/cobicistat.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Rash*

Negli studi clinici con darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat il rash è stato per lo più lieve o moderato, spesso sviluppatosi durante le prime quattro settimane di trattamento e si è risolto pur continuando la terapia. (vedere paragrafo 4.4). In uno studio a singolo braccio che ha esaminato darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione a cobicistat 150 mg una volta al giorno e altri antiretrovirali, il 2,2% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa del rash.

#### *Lipodistrofia*

La terapia antiretrovirale di combinazione è stata associata a una redistribuzione del grasso corporeo (lipodistrofia) nei pazienti con infezione da HIV, compresi perdita di grasso periferico e facciale sottocutaneo, aumento del grasso intra-addominale e viscerale, ipertrofia mammaria e accumulo di grasso dorsocervicale (gobba di bufalo) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anomalie metaboliche*

La terapia antiretrovirale associata è stata anche associata ad anomalie metaboliche, quali ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia, resistenza all'insulina, iperglicemia e iperlattatemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anomalie dell'apparato muscoloscheletrico*

Aumento di CPK (creatinfosfochinasi), mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi sono stati riportati con l'impiego degli inibitori della proteasi dell'HIV, in particolare in associazione ai NRTI.

Sono stati riferiti casi di osteonecrosi, particolarmente in pazienti con fattori di rischio noti, avanzato stadio di HIV o esposizione a lungo termine alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di questi casi non è nota (vedere paragrafo 4.4).

#### *Sindrome infiammatoria da immunoricostruzione*

Nei pazienti con infezione da HIV e grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale associata (CART), è possibile che insorga una reazione infiammatoria a infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

#### *Emorragia in pazienti emofiliaci*

Sono stati segnalati casi di emorragia spontanea in pazienti emofiliaci trattati con gli inibitori della proteasi di HIV (vedere paragrafo 4.4).

#### *Diminuzione della clearance stimata della creatinina*

È stato dimostrato che cobicistat riduce la clearance stimata della creatinina a causa dell'inibizione della secrezione tubulare della creatinina. L'aumento della creatinina sierica dal basale dovuto all'effetto inibitorio di cobicistat non supera generalmente gli 0,4 mg/dl.

L'effetto di cobicistat sulla creatinina sierica è stato esaminato in uno studio di Fase I in soggetti con funzionalità renale normale (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) e soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR: 50-79 ml/min, n = 18). Una variazione dal basale della velocità di filtrazione glomerulare stimata, calcolata con il metodo di Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) è stata osservata entro 7 giorni dall'inizio del trattamento con cobicistat 150 mg nei soggetti con funzione renale normale ( $-9,9 \pm 13,1$  ml/min) e compromissione renale lieve-moderata ( $-11,9 \pm 7,0$  ml/min). Queste riduzioni di eGFR<sub>CG</sub> sono state reversibili dopo l'interruzione di cobicistat e non hanno colpito l'effettiva velocità di filtrazione glomerulare, determinata mediante test della clearance plasmatica dello ioexolo.

Nello studio di Fase III a singolo braccio (GS-US-216-0130), alla settimana 2 è stata notata una riduzione di eGFR<sub>CG</sub>, che è rimasta stabile fino alla settimana 48. La variazione media di eGFR<sub>CG</sub> dal basale era  $-9,6$  ml/min alla settimana 2, e  $-9,6$  ml/min alla settimana 48.

Per maggiori informazioni consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di cobicistat.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di REZOLSTA nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 17 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

#### Altre popolazioni particolari

##### *Pazienti affetti da coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C*

Le informazioni disponibili sull'impiego di REZOLSTA in pazienti coinfeziti da epatite B e/o C sono limitate. Fra i 1.968 pazienti precedentemente trattati, che hanno ricevuto darunavir in associazione a ritonavir 600/100 mg due volte al giorno, 236 pazienti erano coinfeziti da epatite B o C. I pazienti coinfeziti avevano maggiore probabilità di presentare aumentati livelli di transaminasi epatiche al basale e incrementi farmaco-correlati più elevati di quelli dei pazienti senza epatite virale cronica (vedere paragrafo 4.4.).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)**.

## **4.9 Sovradosaggio**

I casi di sovradosaggio acuto nell'uomo con REZOLSTA o darunavir in associazione a cobicistat sono limitati. Sono state somministrate a volontari sani dosi singole fino a 3.200 mg di solo darunavir come

soluzione orale e fino a 1.600 mg della formulazione in compresse di darunavir in associazione a ritonavir, senza che si verificassero eventi avversi sintomatici.

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio da REZOLSTA. Il trattamento del sovradosaggio da REZOLSTA consiste nell'attuazione delle misure generali di supporto, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione della condizione clinica del paziente. Se indicato, è necessario eliminare il principio attivo non assorbito mediante emesi o lavanda gastrica.

Si può anche ricorrere alla somministrazione di carbone vegetale attivo per favorire l'eliminazione del principio attivo non assorbito. Poiché darunavir e cobicistat sono fortemente legato alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per l'eliminazione significativa dei principi attivi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, combinazioni, codice ATC: J05AR14

REZOLSTA è una associazione a dose fissa dell'agente antiretrovirale darunavir con il potenziatore farmacocinetico cobicistat.

#### Meccanismo d'azione

Darunavir è un inibitore della dimerizzazione e dell'attività catalitica della proteasi dell'HIV-1 ( $K_D$   $4,5 \times 10^{-12}M$ ). Inibisce selettivamente il clivaggio delle poliproteine Gag-Pol codificate dall'HIV nelle cellule infettate dal virus, prevenendo in questo modo la formazione di particelle virali mature infettive.

Cobicistat è un inibitore selettivo non reattivo dei citocromi P450 della sottofamiglia CYP3A. L'inibizione del metabolismo mediato da CYP3A da parte di cobicistat aumenta l'esposizione sistemica dei substrati CYP3A, come darunavir, la cui biodisponibilità orale è limitata e l'emivita è breve a causa del metabolismo CYP3A-dipendente.

#### Attività antivirale *in vitro*

Darunavir evidenzia un'attività contro i ceppi di laboratorio e gli isolati clinici di HIV-1 e i ceppi di laboratorio di HIV-2 nelle linee cellulari T con infezione acuta, nelle cellule mononucleate umane periferiche e nei monociti/macrofagi umani con valori medi di  $EC_{50}$  che variano da 1,2 a 8,5 nM (da 0,7 a 5,0 ng/ml). Darunavir dimostra di possedere un'attività antivirale *in vitro* contro un ampio spettro di isolati primari di HIV-1 gruppo M (A, B, C, D, E, F, G) e gruppo O con valori di  $EC_{50}$  che variano da  $< 0,1$  a 4,3 nM.

Questi valori di  $EC_{50}$  sono ben al di sotto del 50% del *range* di concentrazione della tossicità cellulare che va da 87  $\mu M$  a  $> 100 \mu M$ .

Cobicistat non ha attività antivirale rilevabile nei confronti di HIV-1 e non antagonizza l'effetto antivirale di darunavir.

#### Resistenza

La selezione *in vitro* dei virus resistenti a darunavir derivanti dal ceppo di riferimento HIV-1 è risultata protratta nel tempo ( $> 3$  anni). I virus selezionati non sono stati in grado di crescere in presenza di concentrazioni di darunavir superiori a 400 nM. I virus selezionati in queste condizioni che mostravano un calo della sensibilità a darunavir (range: 23-50 volte) ospitavano da 2 a 4 sostituzioni di aminoacidi nel gene della proteasi. Il calo della sensibilità a darunavir dei virus emergenti dall'esperimento di selezione non ha potuto essere spiegato dall'emergenza di queste mutazioni della proteasi.

Il profilo di resistenza di REZOLSTA è guidato da darunavir. Cobicistat non seleziona alcuna mutazione di HIV associata a resistenza, data la sua mancanza di attività antivirale. Il profilo di resistenza di REZOLSTA è supportato da due studi clinici di Fase III condotti con darunavir/ritonavir in pazienti naïve al trattamento (ARTEMIS) e pazienti precedentemente trattati (ODIN) e dall'analisi dei dati alla settimana 48 dello studio GS-US-216-130 in pazienti naïve al trattamento e precedentemente trattati.

Bassi tassi di sviluppo di virus HIV-1 resistenti sono stati osservati in pazienti naïve alla ART trattati per la prima volta con REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in combinazione con altre ART, e in pazienti precedentemente trattati con ART senza RAM a darunavir che ricevevano REZOLSTA o darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno in combinazione con altre ART. La tabella che segue mostra lo sviluppo di mutazioni della proteasi HIV-1 e perdita di sensibilità ai PI di HIV in caso di fallimento virologico all'endpoint negli studi GS-US-216-130, ARTEMIS e ODIN.

	GS-US-216-130 <sup>a</sup>		ARTEMIS <sup>b</sup>	ODIN <sup>b</sup>	
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 295	Paz. <i>experienced</i> darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno N = 18	Pazienti naïve darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	Paz. <i>experienced</i> darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 294	Paz. <i>experienced</i> darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno N = 296
Numero di soggetti con fallimento virologico e dati genotipici con sviluppo di mutazioni <sup>c</sup> all'endpoint, n/N					
Mutazioni primarie (maggiori) ai PI	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Numero di soggetti con fallimento virologico e dati fenotipici con perdita di sensibilità agli inibitori della proteasi all'endpoint rispetto al basale <sup>d</sup> , 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
saquinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

<sup>a</sup> Fallimenti virologici selezionati per il test di resistenza erano definiti come: mai soppresso: riduzione di HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> dal basale ≥ 50 copie/ml alla Settimana 8, confermata dalla visita successiva; *rebound*: HIV-1 RNA < 50 copie/ml seguito da HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml confermato o aumento di HIV-1 RNA > 1 log<sub>10</sub> dal nadir confermato; interruzione con HIV-1 RNA ≥ 400 copie/ml all'ultima visita

<sup>b</sup> Fallimenti virologici basati su algoritmo TLOVR non censorizzato per VF (HIV-1 RNA > 50 copie/ml)

<sup>c</sup> Liste IAS-USA

<sup>d</sup> Nello studio GS-US-216-130 il fenotipo al basale non era disponibile

### Resistenza crociata

Nei fallimenti virologici dello studio GS-US-216-130 non è stata osservata resistenza crociata con altri inibitori delle proteasi dell'HIV. Vedere la tabella soprastante per le informazioni su ARTEMIS e ODIN.

### Risultati clinici

L'effetto antiretrovirale di REZOLSTA è dovuto alla componente darunavir. L'attività di cobicistat come potenziatore farmacocinetico di darunavir è stata dimostrata in studi farmacocinetici, nei quali l'esposizione di darunavir 800 mg potenziato con cobicistat 150 mg era coerente con quella osservata per darunavir potenziato con ritonavir 100 mg. Darunavir come componente di REZOLSTA è bioequivalente a darunavir 800 mg una volta al giorno in associazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno co-somministrati come singoli agenti (vedere paragrafo 5.2).

L'evidenza dell'efficacia di REZOLSTA una volta al giorno è basata sull'analisi dei dati a 48 settimane dello studio GS-US-216-130 in pazienti naïve alla ART e precedentemente trattati con ART e dei due studi di Fase III, ARTEMIS e ODIN, condotti con darunavir/ritonavir 800/100 mg q.d. rispettivamente in pazienti naïve e precedentemente trattati.



## Descrizione degli studi clinici di REZOLSTA negli adulti

*Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 150 mg di cobicistat una volta al giorno in pazienti naïve alla ART e pazienti precedentemente trattati con ART*

GS-US-216-130 è uno studio di Fase III, in aperto, a singolo braccio che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di darunavir con cobicistat in 313 pazienti adulti con infezione da HIV-1 (295 naïve e 18 precedentemente trattati). Questi pazienti hanno ricevuto darunavir 800 mg una volta al giorno in combinazione con cobicistat 150 mg una volta al giorno con un regime di base scelto dallo sperimentatore e formato da 2 NRTI attivi.

Erano eleggibili per questo studio pazienti con infezione da HIV-1 che non presentavano RAM per darunavir al test di resistenza genotipica allo screening, e avevano HIV-1 RNA  $\geq 1.000$  copie/ml. La tabella sottostante riporta i dati di efficacia delle analisi a 48 settimane dello studio GS-US-216-130:

Outcome alla Settimana 48	GS-US-216-130		
	Pazienti naïve darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 295	Pazienti <i>pretrattati</i> darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 18	Tutti i pazienti darunavir/cobicistat 800/150 mg una volta al giorno + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Variazione media di HIV-1 RNA log dal basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale <sup>b</sup>	+174	+102	+170

<sup>a</sup> Imputazioni secondo l'algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Imputazioni *Last Observation Carried Forward*

## Descrizione degli studi clinici di darunavir/ritonavir negli adulti

*Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti naïve alla ART*

La prova di efficacia di darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno si basa sull'analisi dei dati a 192 settimane dello studio ARTEMIS, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III, in pazienti infetti con HIV-1 naïve al trattamento antiretrovirale, che confronta darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno (somministrato due volte al giorno o una volta al giorno). In entrambi i bracci si è utilizzato un regime di base fisso consistente in tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una volta al giorno ed emtricitabina 200 mg una volta al giorno.

La tabella riportata sotto mostra i dati di efficacia dell'analisi a 48 e a 96 settimane dello studio ARTEMIS:

Outcome	ARTEMIS					
	Settimana 48 <sup>a</sup>			Settimana 96 <sup>b</sup>		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno N = 346	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)	darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno N = 343	lopinavir/ritonavir 800/200 mg al giorno N = 346	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>c</sup>	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
Tutti i pazienti Con HIV RNA < 100.000 al basale	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>

Con HIV RNA $\geq 100.000$ al basale	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
Con conta di cellule CD4+ < 200 al basale	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
Con conta di cellule CD4+ $\geq 200$ al basale	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
Variazione dal basale della conta mediana di cellule CD4+ ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 48

<sup>b</sup> Dati basati sull'analisi alla settimana 96

<sup>c</sup> Imputazioni secondo algoritmo TLOVR

<sup>d</sup> Basato sull'approssimazione normale della differenza nella % di risposta

<sup>e</sup> Imputazione: non-completati uguale fallimento: pazienti che hanno sospeso il trattamento prematuramente sono stati imputati come variazione uguale a 0

La non inferiorità della risposta virologica del trattamento darunavir/ritonavir, definita come percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata (con il margine di non inferiorità predefinito del 12%) sia nella popolazione Intent-To-Treat (ITT) che nella On Protocol (OP). Tali risultati sono stati confermati dall'analisi dei dati alla settimana 96 di trattamento nello studio ARTEMIS. Questi risultati sono stati mantenuti fino a 192 settimane di trattamento nello studio ARTEMIS.

*Efficacia di darunavir 800 mg una volta al giorno co-somministrato con 100 mg di ritonavir una volta al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART*

ODIN è uno studio di Fase III, randomizzato, in aperto che ha confrontato darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno con darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno in pazienti precedentemente trattati con ART infetti da HIV-1, con test di resistenza genotipica allo screening che non presentava RAM per darunavir (cioè V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) e con HIV-1 RNA >1.000 copie/ml allo screening. L'analisi di efficacia si basa su 48 settimane di trattamento (vedere tabella sotto). Entrambi i bracci hanno utilizzato un regime di base ottimizzato (OBR) con  $\geq 2$  NRTI.

ODIN			
Outcome	Settimana 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno + OBR N = 296	Differenza tra i trattamenti (IC 95%)
HIV-1 RNA < 50 copie/ml <sup>a</sup>	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
Con HIV-1 RNA al basale (copie/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)
Con conta di cellule CD4+ al basale ( $\times 10^6/L$ )			
$\geq 100$	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)
Con sottotipo HIV-1			
Tipo B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tipo AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tipo C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Altro <sup>c</sup>	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)

Variazione media della conta di cellule CD4+ dal basale ( $\times 10^6/L$ ) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)
--	------	------	---------------------------

<sup>a</sup> Imputazioni secondo algoritmo TLOVR

<sup>b</sup> Basati su una approssimazione normale della differenza di risposta in % di risposta

<sup>c</sup> Sottotipi A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF, e CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Differenza delle medie

<sup>e</sup> Imputazioni Last Observation Carried Forward

A 48 settimane, la risposta virologica al trattamento con darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno, definita come la percentuale di pazienti con livelli plasmatici di HIV-1 RNA < 50 copie/ml, è stata dimostrata essere non inferiore (con margine di non inferiorità predefinito al 12%) a darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al giorno per entrambe le popolazioni ITT e OP.

REZOLSTA non deve essere somministrato a pazienti con una o più mutazioni associate a resistenza a darunavir (DRV RAM) o con HIV-1 RNA  $\geq 100.000$  copie/ml e conta delle cellule CD4+ <  $100 \times 10^6$  cellule/L (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Dati limitati sono disponibili nei pazienti con sottotipi di HIV-1 diversi dal B.

### Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con REZOLSTA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da HIV-1.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In uno studio sulla biodisponibilità, l'esposizione a darunavir si è dimostrata simile tra REZOLSTA e darunavir/ritonavir 800/100 mg una volta al giorno allo stato stazionario e a stomaco pieno in soggetti sani.

La bioequivalenza tra REZOLSTA e darunavir/cobicistat 800/150 mg co-somministrati come agenti singoli è stata stabilita sia in condizione di digiuno che a stomaco pieno in soggetti sani.

### Assorbimento

#### *Darunavir*

La biodisponibilità assoluta di una singola dose orale di 600 mg del solo darunavir è di circa 37%.

Darunavir è stato rapidamente assorbito dopo la somministrazione orale di REZOLSTA in volontari sani. La concentrazione plasmatica massima di darunavir in presenza di cobicistat è generalmente raggiunta entro 3-4,5 ore. Dopo somministrazione orale di REZOLSTA in volontari sani, le massime concentrazioni plasmatiche di cobicistat sono state osservate 2-5 ore post-dose.

Quando somministrato con il cibo, l'esposizione relativa di darunavir è 1,7 volte maggiore rispetto all'assunzione senza cibo. Pertanto, le compresse di REZOLSTA devono essere assunte con il cibo. Il tipo di cibo non influenza l'esposizione a REZOLSTA.

### Distribuzione

#### *Darunavir*

Darunavir è legato per circa il 95% alle proteine plasmatiche. Darunavir si lega principalmente all' $\alpha$ 1-glicoproteina acida plasmatica.

Dopo somministrazione per via endovenosa, il volume di distribuzione del solo darunavir era di  $88,1 \pm 59,0$  l (mediana  $\pm$  DS), salita a  $131 \pm 49,9$  l (mediana  $\pm$  DS) in presenza di ritonavir 100 mg due volte al di.

#### *Cobicistat*

Cobicistat è legato per il 97-98% alle proteine plasmatiche umane e il rapporto medio tra concentrazione plasmatica ed ematica del farmaco è stato circa 2.

## Biotrasformazione

### *Darunavir*

Gli esperimenti *in vitro* condotti sui microsomi epatici umani (*human liver microsomes* - HLM) indicano che darunavir è principalmente sottoposto a un metabolismo ossidativo. Darunavir è ampiamente metabolizzato dal sistema epatico CYP e quasi esclusivamente dall'isoenzima CYP3A4. Uno studio clinico con darunavir <sup>14</sup>C nei volontari sani ha dimostrato che la maggior parte della radioattività nel plasma dopo una singola dose di darunavir con ritonavir da 400/100 mg, era dovuta al principio attivo parentale. Sono stati identificati nell'uomo almeno 3 metaboliti ossidativi di darunavir. Tutti hanno mostrato un'attività che era almeno 10 volte inferiore a quella di darunavir contro l'HIV del ceppo di riferimento.

### *Cobicistat*

Cobicistat è metabolizzato tramite ossidazione mediata da CYP3A (via principale) e CYP2D6 (via secondaria) e non è soggetto a glucuronidazione. Dopo somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]cobicistat, il 99% della radioattività circolante nel plasma è dovuta a cobicistat in forma immodificata. Nelle urine e nelle feci si osservano livelli bassi di metaboliti, che non contribuiscono all'attività inibitoria di cobicistat su CYP3A.

## Eliminazione

### *Darunavir*

Dopo una dose di 400/100 mg di darunavir <sup>14</sup>C e ritonavir, è stato possibile individuare il 79,5% e il 13,9% della dose somministrata di darunavir <sup>14</sup>C rispettivamente nelle feci e nelle urine. Darunavir invariato ha inciso per circa il 41,2% e il 7,7% della dose somministrata, riscontrati rispettivamente nelle feci e nelle urine. L'emivita di eliminazione finale di darunavir è stata di circa 15 ore, se somministrato in associazione a ritonavir.

La clearance del solo darunavir (150 mg) dopo somministrazione per via endovenosa e in presenza di ritonavir a basso dosaggio, è stata rispettivamente del 32,8 l/h e di 5,9 l/h.

### *Cobicistat*

In seguito a somministrazione orale di [<sup>14</sup>C]cobicistat, l'86% e l'8,2% della dose è stato recuperato, rispettivamente, nelle feci e nelle urine. L'emivita plasmatica terminale mediana di cobicistat dopo somministrazione di REZOLSTA è circa 3-4 ore.

## Popolazioni speciali

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di REZOLSTA in pazienti pediatrici non è stata studiata.

### Anziani

#### *Darunavir*

Le informazioni disponibili in questa popolazione sono limitate. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HIV, ha evidenziato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è così differente nel *range* di età (da 18 a 75 anni) valutato nei pazienti con infezione da HIV (n = 12, età ≥ 65 anni) (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, per i pazienti con età superiore ai 65 anni, i dati a disposizione erano limitati.

#### *Cobicistat*

La farmacocinetica di cobicistat non è stata determinata completamente negli anziani (65 anni e oltre).

### Genere

#### *Darunavir*

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha mostrato un'esposizione lievemente maggiore a darunavir (16,8%) nelle donne con infezione da HIV rispetto agli uomini. Questa differenza non è clinicamente rilevante.

### *Cobicistat*

Non sono state identificate differenze farmacocinetiche clinicamente significative relative al sesso per cobicistat.

### Compromissione renale

REZOLSTA non è stato studiato in pazienti con compromissione renale.

### *Darunavir*

I risultati derivanti da uno studio clinico sui bilanci di massa condotto con <sup>14</sup>C darunavir con ritonavir, hanno evidenziato che circa il 7,7% della dose di darunavir somministrata è escreta immodificata nelle urine.

Benché darunavir non sia stato studiato in pazienti con compromissione renale, l'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il profilo farmacocinetico di darunavir non è stato influenzato in modo significativo nei pazienti con infezione da HIV con una moderata compromissione renale (CrCl fra 30 - 60 ml/min, n = 20) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Cobicistat*

Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con grave compromissione renale (clearance stimata della creatinina inferiore a 30 ml/min). Non sono state osservate differenze rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con grave compromissione renale e soggetti sani, il che è in linea con la bassa clearance renale di cobicistat.

### Compromissione epatica

REZOLSTA non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica.

### *Darunavir*

Darunavir è metabolizzato ed eliminato principalmente a livello epatico. In uno studio clinico sulla somministrazione di una dose multipla di darunavir/ritonavir 600/100 mg due volte al dì, è stato dimostrato che le concentrazioni plasmatiche totali di darunavir in soggetti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A di Child-Pugh, n = 8) e di grado moderato (Classe B di Child-Pugh, n=8), erano paragonabili a quelle dei soggetti sani. Comunque, le concentrazioni di darunavir libero erano più alte circa del 55% (Classe A di Child-Pugh) e del 100% (Classe B di Child-Pugh), rispettivamente. La rilevanza clinica di tale aumento non è nota, quindi darunavir/ritonavir deve essere utilizzato con cautela. Non è stato ancora studiato l'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di darunavir (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 4.4).

### *Cobicistat*

Cobicistat è principalmente metabolizzato ed eliminato per via epatica. Uno studio di farmacocinetica con cobicistat è stato condotto in soggetti non infetti da HIV-1 con moderata compromissione epatica (Child-Pugh classe B). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di cobicistat tra i soggetti con compromissione moderata e soggetti sani. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di REZOLSTA nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. L'effetto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C) sulla farmacocinetica di cobicistat non è stato studiato.

### Coinfezione con il virus dell'epatite B e/o dell'epatite C

Negli studi clinici non ci sono dati farmacocinetici sufficienti a determinare l'effetto dell'infezione da virus dell'epatite B e/o C sulla farmacocinetica di darunavir e cobicistat (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Darunavir

Gli studi di tossicità negli animali sono stati effettuati esponendo gli animali fino ai livelli clinici di esposizione con il solo darunavir nei topi, nei ratti e nei cani e in associazione a ritonavir nei ratti e nei cani.

Negli studi tossicologici a dosi ripetute condotti nei topi, nei ratti e nei cani, sono stati osservati solo effetti limitati del trattamento con darunavir. Nei roditori, gli organi bersaglio identificati erano il sistema ematopoietico, il sistema di coagulazione del sangue, il fegato e la tiroide. È stata riscontrata una diminuzione variabile ma limitata dei parametri correlati ai globuli rossi, unitamente ad aumenti del tempo di tromboplastina parziale attivata.

Sono state osservate variazioni a carico di fegato (ipertrofia degli epatociti, vacuolizzazione, aumento degli enzimi epatici) e tiroide (ipertrofia follicolare). Nel ratto, l'associazione di darunavir e ritonavir ha prodotto un lieve aumento dell'effetto sui parametri eritrocitari, su fegato e tiroide e un incremento dell'incidenza di fibrosi delle isole pancreatiche (solo nei topi maschi), rispetto al trattamento con il solo darunavir. Nel cane, non sono stati identificati tossicità maggiore o organi bersaglio fino a esposizioni equivalenti all'esposizione clinica alla dose raccomandata.

In uno studio condotto nei ratti, il numero di corpi lutei e impianti sono diminuiti in presenza di tossicità materna. Altrimenti, non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità con il trattamento con darunavir fino a 1.000 mg/kg/die e livelli di esposizione al di sotto (AUC – 0,5 volte) di quelli riscontrati nell'uomo alla dose clinicamente raccomandata. Fino agli stessi livelli di dosaggio, non è stata osservata alcuna teratogenicità con l'impiego di darunavir nei ratti e nei conigli, in caso di monosomministrazione, né nei topi quando è stato somministrato in associazione a ritonavir. I livelli di esposizione erano più bassi di quelli relativi alla dose clinica raccomandata per l'uso nell'uomo. In una valutazione dello sviluppo pre- e post-natale dei ratti, darunavir con e senza la co-somministrazione di ritonavir, ha provocato un temporaneo calo dell'aumento ponderale dei piccoli prima dello svezzamento ed è stato riscontrato un lieve ritardo nell'apertura di occhi e orecchie. Darunavir in associazione a ritonavir ha provocato una riduzione del numero di piccoli che hanno manifestato il riflesso di trasalimento al giorno 15 dell'allattamento e una ridotta sopravvivenza dei piccoli durante l'allattamento. Questi effetti possono essere secondari all'esposizione dei piccoli alla sostanza attiva attraverso il latte materno e/o la tossicità materna. Nessuna funzione post-svezzamento è stata influenzata da darunavir somministrato da solo o in associazione a ritonavir. Nei giovani ratti che hanno ricevuto darunavir fino ai giorni 23-26, è stato osservato un aumento della mortalità con convulsioni in alcuni animali. L'esposizione nel plasma, fegato e cervello è stata significativamente più alta che nei ratti adulti dopo somministrazione di dosi paragonabili in mg/kg tra i giorni 5 e 11 di età. Dopo il giorno 23 di vita, l'esposizione è risultata comparabile a quella dei ratti adulti. E' probabile che tale esposizione incrementata fosse dovuta almeno parzialmente alla immaturità degli enzimi metabolizzanti il farmaco nei giovani ratti. Nessun decesso correlato al trattamento è stato osservato nei ratti giovani cui è stato somministrato il dosaggio di 1.000 mg/kg di darunavir (dose singola) al giorno di vita 26 e il dosaggio di 500 mg/kg (dose ripetuta) dal giorno 23 al giorno 50 di età, e le esposizioni ed il profilo di tossicità erano paragonabili a quelli osservati nei ratti adulti.

A causa delle conoscenze insufficienti sullo sviluppo della barriera ematoencefalica e del corredo enzimatico epatico negli esseri umani, REZOLSTA non deve essere usato in pazienti pediatriche al di sotto dei 3 anni di età.

Il potenziale cancerogeno di darunavir è stato valutato in uno studio durato fino a 104 settimane somministrando il farmaco con sondino orale a topi e ratti. Sono stati somministrati dosaggi giornalieri di 150, 450 e 1.000 mg/kg ai topi e di 50, 150 e 500 mg/kg ai ratti. Sono stati osservati aumenti dose dipendenti dell'incidenza di adenoma e carcinoma epatocellulare sia nei maschi che nelle femmine di entrambe le specie.

Sono stati osservati adenomi delle cellule follicolari tiroidee nei ratti maschi. La somministrazione di darunavir non ha causato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di alcuna altra neoplasia maligna o benigna né nei topi né nei ratti. I tumori epatocellulari e tiroidei osservati nei roditori sono considerati di scarsa rilevanza negli uomini. La somministrazione ripetuta di darunavir ai ratti ha causato induzione degli enzimi microsomiali epatici ed aumento dell'eliminazione di ormone tiroideo, cosa che è predittiva nei ratti, ma non negli uomini, di neoplasia tiroidea. Alle dosi più alte testate, l'esposizione sistemica (calcolata come AUC) a darunavir quando co-somministrato con ritonavir era compresa tra 0,4 e 0,7 volte nei topi, e tra 0,7 e 1 volta nei ratti, rispetto a quella osservata negli uomini alla dose terapeutica raccomandata.

Dopo 2 anni di somministrazione di darunavir con esposizione uguale o inferiore a quella umana, sono state osservate variazioni a livello renale nei topi (nefrosi) e nei ratti (nefropatia cronica progressiva).

Darunavir non si è rivelato mutageno o genotossico in una serie di test *in vitro* e *in vivo* inclusi la mutazione inversa batterica (test di Ames), l'aberrazione cromosomica nei linfociti umani e il test del micronucleo *in vivo* nei topi.

#### Cobicistat

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti nel ratto e nel coniglio. Nel ratto sono state osservate variazioni dell'ossificazione della colonna vertebrale e dello sterno dei feti a una dose responsabile di tossicità materna significativa.

Gli studi *ex vivo* nel coniglio e gli studi *in vivo* nel cane suggeriscono che cobicistat ha un basso potenziale di prolungamento del QT, e che può prolungare leggermente l'intervallo PR e ridurre la funzione ventricolare sinistra a concentrazioni medie almeno 10 volte superiori all'esposizione umana alla dose raccomandata di 150 mg/die.

Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto con cobicistat nel ratto ha evidenziato un potenziale tumorigenico specifico per questa specie e considerato irrilevante per l'uomo. Uno studio di cancerogenesi a lungo termine condotto nel topo non ha evidenziato alcun potenziale cancerogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Ipromellosa  
Silice colloidale biossido  
Cellulosa microcristallina silicizzata  
Crospovidone  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Alcol polivinilico – parzialmente idrolizzato  
Macrogol 3350  
Titanio biossido  
Talco  
Ossido di ferro rosso  
Ossido di ferro nero

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni  
6 settimane dopo apertura del flacone.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone bianco opaco di polietilene ad alta densità (HDPE) contenente 30 compresse, dotato di chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino e pellicola sigillata a induzione. Confezione da un flacone.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/967/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTATURA SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film  
darunavir/cobicistat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/967/001

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

rezolsta

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTATURA FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film  
darunavir/cobicistat

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/967/001

**13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**



**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### REZOLSTA 800 mg/150 mg compresse rivestite con film darunavir/cobicistat

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è REZOLSTA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere REZOLSTA
3. Come prendere REZOLSTA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare REZOLSTA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è REZOLSTA e a cosa serve**

##### **Che cos'è REZOLSTA?**

REZOLSTA è un medicinale antiretrovirale usato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). REZOLSTA contiene i principi attivi darunavir e cobicistat. Darunavir appartiene a un gruppo di medicinali per l'HIV chiamato "inibitori della proteasi" che agisce riducendo la quantità di HIV nell'organismo a livelli molto bassi. Viene dato insieme a cobicistat che aumenta la quantità di darunavir presente nel sangue. Il trattamento con REZOLSTA migliorerà il sistema immunitario (le naturali difese dell'organismo) e ridurrà il rischio di sviluppo delle malattie correlate all'infezione da HIV ma REZOLSTA non è una cura per l'infezione da HIV.

##### **A che cosa serve?**

REZOLSTA è impiegato nel trattamento degli adulti di 18 anni e oltre che hanno l'infezione da HIV (vedere al punto 3. Come prendere REZOLSTA).

REZOLSTA deve essere preso in associazione con altri medicinali per l'HIV. Il medico discuterà con lei dell'associazione di medicinali migliore per lei.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere REZOLSTA**

##### **Non prenda REZOLSTA**

- se è **allergico** a darunavir, cobicistat o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha **gravi problemi di fegato**. Chieda consiglio al medico, se non è sicuro della gravità della malattia al fegato. È possibile che occorra effettuare ulteriori analisi.

### Non associ REZOLSTA a nessuno dei seguenti medicinali

Se sta assumendo uno di questi medicinali, chieda al medico come passare ad un altro medicinale.

Medicinale	Scopo del medicinale
<i>Alfuzosina</i>	per trattare l'ipertrofia (ingrossamento) della prostata
<i>Amiodarone, bepridile, dronedarone, chinidina, ranolazina o lidocaina (iniettabile)</i>	per trattare alcuni problemi cardiaci, ad esempio anomalie del battito cardiaco
<i>Carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina</i>	per prevenire le crisi epilettiche
<i>Astemizolo o terfenadina</i>	per il trattamento dei sintomi allergici
<i>Colchicina (se ha problemi renali o epatici)</i>	per trattare la gotta
<i>Rifampicina</i>	per trattare alcune infezioni, come la tubercolosi
<i>Pimozide, quetiapina o sertindolo</i>	per trattare disturbi psichiatrici
<i>Alcaloidi della segale cornuta come ergotamina, diidroergotamina, ergometrina e metilergonovina</i>	per trattare emicrania e cefalea (mal di testa)
<i>Cisapride</i>	per trattare alcuni disturbi dello stomaco
<i>Erba di SanGiovanni (Hypericum perforatum)</i>	prodotto erboristico usato per trattare la depressione
<i>Lovastatina o simvastatina</i>	per abbassare il colesterolo nel sangue
<i>Triazolam o midazolam (assunto per bocca)</i>	per favorire il sonno e/o alleviare l'ansia
<i>Sildenafil</i>	per trattare una malattia del cuore e dei polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare. Sildenafil può avere anche altri usi: vedere paragrafo 'Altri medicinali e REZOLSTA.
<i>Avanafil</i>	per trattare la disfunzione erettile
<i>Ticagrelor</i>	per aiutare a fermare l'aggregazione delle piastrine nei pazienti con una storia di attacco cardiaco

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere REZOLSTA.

Può ancora trasmettere l'HIV mentre prende questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Le persone che assumono REZOLSTA possono anche sviluppare infezioni o altre malattie associate all'infezione da HIV. Occorre tenersi regolarmente in contatto con il medico.

Nei pazienti che assumono REZOLSTA e raltegravir (per l'infezione da HIV), le eruzioni cutanee (generalmente lievi o moderati) possono verificarsi più frequentemente che in pazienti che assumono ciascun medicinale separatamente.

REZOLSTA è stato somministrato a un limitato numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni. Se appartiene a questo gruppo di età, consulti il medico, prima di assumere REZOLSTA.

Si assicuri di controllare i seguenti sette punti e comunichi al medico se uno di questi la riguarda.

- Informi il medico se ha avuto **problemi di fegato** in precedenza, inclusa epatite B o C. Il medico può valutare la gravità della sua malattia epatica prima di decidere se somministrarle REZOLSTA.
- Informi il medico se ha avuto **problemi ai reni**. Il medico valuterà con attenzione se trattarla con REZOLSTA.
- Informi il medico se ha il **diabete**. REZOLSTA può aumentare i livelli di zuccheri nel sangue.
- Informi immediatamente il medico se nota eventuali **sintomi di infezione** (ad esempio ingrossamento dei linfonodi e febbre). In alcuni pazienti con stadio avanzato dell'infezione da HIV e una storia di infezioni insolite causate dall'indebolimento del sistema immunitario

(infezioni opportunistiche), possono insorgere segni e sintomi di infiammazione da precedenti infezioni subito dopo l'inizio del trattamento per l'HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti a un miglioramento della risposta immunitaria dell'organismo, che consente all'organismo di combattere le infezioni che possono essere state presenti senza dare sintomi evidenti.

- In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche **disturbi autoimmuni** (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.
- Informi il medico se **nota variazioni del grasso corporeo**. È possibile che si verifichino la redistribuzione, l'aumento o la perdita dei grassi corporei nei pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali.
- Informi il medico se ha l'**emofilia**. REZOLSTA potrebbe aumentare il rischio di sanguinamento.
- Informi il medico se è **allergico ai sulfamidici** (utilizzati per trattare alcune infezioni).
- Informi il medico se nota qualche **problema di tipo muscoloscheletrico**. Alcuni pazienti che assumono un'associazione di medicinali antiretrovirali possono sviluppare una malattia ossea chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata dal mancato afflusso di sangue all'osso). Questo può avvenire con maggiore probabilità con un trattamento per l'HIV a lungo termine, danni più gravi al sistema immunitario, sovrappeso o per l'uso di alcol o altri medicinali chiamati corticosteroidi. Segni di osteonecrosi sono gonfiore delle articolazioni, dolori e fitte (specialmente dell'anca, del ginocchio e spalle) e difficoltà dei movimenti. Se nota qualcuno di questi sintomi informi immediatamente il medico.

### **Bambini e adolescenti**

REZOLSTA non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti, poiché non è stato studiato in pazienti di età inferiore a 18 anni.

### **Altri medicinali e REZOLSTA**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Esistono dei medicinali che **non devono essere associati** a REZOLSTA. Sono stati elencati in precedenza sotto il titolo "Non associ REZOLSTA a nessuno dei seguenti medicinali".

REZOLSTA non deve essere utilizzato con altri antivirali che contengono un potenziatore o con altri antivirali che richiedono un potenziatore. In alcuni casi potrebbe essere necessario modificare la dose degli altri medicinali. Quindi informi sempre il medico se sta assumendo altri medicinali anti-HIV e segua attentamente le istruzioni del medico su quali medicinali può assumere.

Gli effetti di REZOLSTA possono essere ridotti se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali. Informi il medico se prende:

- *Bosentan* (per trattare malattie del cuore)
- *Desametasone* (iniezione) (corticosteroide)
- *Efavirenz, etravirina, nevirapina* (per trattare l'infezione da HIV)
- *Boceprevir, telaprevir* (per trattare l'infezione da virus dell'epatite C)
- *Rifapentina, rifabutina* (per trattare infezioni batteriche)

Gli effetti di altri medicinali potrebbero essere influenzati dall'assunzione di REZOLSTA. Informi il medico se assume:

- *Amlodipina, carvedilolo, diltiazem, disopiramide, felodipina, flecainide, metoprololo, mexiletina, nicardipina, nifedipina, propafenone, timololo, verapamil* (per malattie del cuore) poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati.

- *Apixaban, dabigatran etexilato, rivaroxaban, warfarin* (per ridurre la coagulazione del sangue) perché sia l'effetto terapeutico che gli effetti indesiderati possono essere alterati; è possibile che il medico debba effettuare un esame del sangue.
- Contraccettivi ormonali a base di estrogeni o terapia ormonale sostitutiva. L'efficacia di REZOLSTA può essere ridotta. Quando la terapia ormonale è usata a scopo contraccettivo, si raccomanda l'uso di altri metodi anticoncezionali diversi dalla terapia ormonale.
- *Atorvastatina, fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina* (per abbassare i livelli di colesterolo). È possibile che aumenti il rischio di disturbi del tessuto muscolare. Il medico valuterà quale medicinale per ridurre il livello di colesterolo è il più indicato per lei.
- *Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus* (per trattare il sistema immunitario) Poiché l'effetto terapeutico o gli effetti indesiderati di questi medicinali possono essere aumentati, è possibile che il medico desideri effettuare ulteriori analisi.
- *Budesonide, fluticasone* (per il controllo dell'asma). L'uso di questi medicinali può avvenire solo dopo una attenta valutazione e controllo da parte del medico degli effetti indesiderati dei corticosteroidi.
- *Buprenorfina/naloxone, metadone* (medicinali per trattare la dipendenza da oppiacei).
- *Salmeterolo* (per il trattamento dell'asma).
- *Artemetere/lumefantrina* (una associazione di medicinali per il trattamento della malaria).
- *Dasatinib, nilotinib, vinblastina, vincristina* (medicinali per trattare i tumori).
- *Perfenazina, risperidone, tioridazina* (medicinali psichiatrici).
- *Clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam* (medicinali per trattare i disturbi del sonno o l'ansia).
- *Prednisone* (corticosteroide).
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per trattare una malattia del cuore e dei polmoni chiamata ipertensione arteriosa polmonare).
- *Simeprevir* (per trattare l'infezione da virus dell'epatite C).

È possibile che occorra modificare il dosaggio di altri medicinali perché l'effetto terapeutico e gli effetti indesiderati di questi medicinali o di REZOLSTA possono essere influenzati se associati.

Informi il medico se assume:

- *Alfentanil* (iniettabile, a forte e breve azione, antidolorifico che viene usato in chirurgia).
- *Digossina* (per il trattamento di alcuni disturbi del cuore).
- *Claritromicina* (antibiotico).
- *Clotrimazolo, fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, posaconazolo*, (contro le infezioni da funghi). *Voriconazolo* deve essere assunto solo dopo valutazione da parte del medico.
- *Rifabutina* (contro le infezioni batteriche).
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (per la disfunzione erettile o per la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Amitriptilina, desipramina, imipramina, nortriptilina, paroxetina, sertralina, trazodone* (per il trattamento della depressione e dell'ansia).
- *Maraviroc* (per trattare l'infezione da HIV).
- *Colchicina* (antigotta). Se ha una compromissione renale e/o epatica vedere paragrafo "Non associ REZOLSTA a nessuno dei seguenti medicinali".
- *Bosentan* (per trattare la pressione sanguigna alta nella circolazione polmonare).
- *Buspirone, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam quando usato per via iniettabile* (medicinali per trattare i disturbi del sonno e/o l'ansia).
- *Metformina* (per trattare il diabete di tipo 2).
- *Fentanil, ossicodone, tramadolo* (per il trattamento del dolore).

Questa **non** è una lista completa dei medicinali. Informi il medico su **tutti** i medicinali che sta prendendo.

### **Gravidanza e allattamento**

Informi immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando al seno. Le donne in gravidanza o le madri che allattano al seno non devono assumere REZOLSTA, a meno che non ricevano specifiche istruzioni dal medico. Si

raccomanda alle donne con infezione da HIV di non allattare al seno i neonati, sia per la possibilità di trasmettere ai bambini l'infezione da HIV attraverso il latte materno, sia per gli effetti non noti di REZOLSTA sui bambini.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non usi macchinari né guidi se avverte capogiri dopo l'assunzione di REZOLSTA.

### **3. Come prendere REZOLSTA**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Deve prendere REZOLSTA ogni giorno e sempre con il cibo. REZOLSTA non può agire correttamente in assenza di cibo. Deve fare un pasto o uno spuntino nei 30 minuti precedenti l'assunzione di REZOLSTA. Il tipo di cibo non è importante.

- Deglutisca la compressa intera con una bevanda come acqua o latte. Se ha difficoltà a deglutire REZOLSTA, informi il medico.
- Prenda gli altri medicinali anti-HIV che usa in associazione a REZOLSTA come raccomandato dal medico.

### **Rimozione del tappo a prova di bambino**



Il flacone di plastica viene fornito con un tappo a prova di bambino e deve essere aperto come segue:

- Spingere il tappo di plastica verso il basso e ruotarlo in senso antiorario.
- Rimuovere il tappo svitato.

### **Se prende più REZOLSTA di quanto deve**

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

### **Se dimentica di prendere REZOLSTA**

Se se ne accorge **entro 12 ore**, deve prendere la compressa immediatamente. Prenda sempre le compresse insieme al cibo. Se se ne accorge **dopo 12 ore**, salti l'assunzione e prenda la dose successiva, come al solito. Non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

### **Non interrompa il trattamento con REZOLSTA senza rivolgersi prima al medico**

Dopo che la terapia è iniziata, non deve essere interrotta senza istruzioni del medico.

La terapia per l'HIV può aumentare il suo senso di benessere. Non smetta di prendere REZOLSTA, anche se si sente meglio. Si rivolga prima al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Informi il medico se sviluppa uno dei seguenti effetti indesiderati.**

Sono stati segnalati problemi al fegato che occasionalmente possono essere gravi. Il medico dovrà effettuare degli esami del sangue prima di iniziare REZOLSTA. Se ha l'epatite B o C cronica, il medico deve controllare con più frequenza i suoi esami del sangue perché si ha una maggiore

probabilità di sviluppare problemi al fegato. Parli con il medico circa i segni e sintomi di problemi al fegato. Questi possono includere ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, urine scure (colore del tè), feci chiare (movimenti intestinali), nausea, vomito, perdita di appetito, o dolore, indolenzimento o sensibilità sul lato destro sotto le costole.

Un comune effetto indesiderato di REZOLSTA sono le eruzioni cutanee (più frequente quando usato in associazione con raltegravir), prurito. Queste eruzioni sono di solito di grado leggero - moderato. Un'eruzione cutanea può essere anche il sintomo di una situazione più grave e rara. È quindi importante che contatti il medico in caso sviluppi un'eruzione cutanea. Il medico le consiglierà come trattare i sintomi o se REZOLSTA debba essere sospeso.

Altri effetti indesiderati gravi clinicamente rilevanti, visti fino ad 1 paziente su 10, erano diabete, cambiamenti del corpo associati ad una ridistribuzione del grasso e un aumento dei livelli di grasso nel sangue. L'infiammazione del pancreas (pancreatite) è stata riportata in 1 paziente su 100.

Effetti indesiderati molto comuni (può interessare più di 1 paziente su 10)

- mal di testa
- diarrea, nausea, eruzione cutanea.

Effetti indesiderati comuni (può interessare fino a 1 paziente su 10)

- reazioni allergiche come orticaria, prurito, gonfiore grave della pelle o di altri tessuti (specialmente labbra e occhi)
- diminuzione dell'appetito
- sogni anormali
- vomito, dolore o gonfiore della pancia, indigestione, flatulenza
- variazione di alcuni valori chimici del sangue come ad esempio alcune analisi del pancreas o dei reni. Il medico le spiegherà in dettaglio i risultati
- dolori muscolari, crampi muscolari o debolezza
- osteonecrosi (morte del tessuto osseo causato dalla perdita di afflusso di sangue all'osso)
- stanchezza.

Effetti indesiderati non comuni (può interessare fino a 1 paziente su 100)

- sintomi di infezione o di disordini autoimmuni (sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria)
- ingrossamento del seno
- debolezza.

Effetti indesiderati rari (può interessare fino a 1 paziente su 1.000)

- una reazione chiamata DRESS [eruzione cutanea grave che può essere accompagnata da febbre, affaticamento, gonfiore della faccia o dei linfonodi, aumento degli eosinofili (un tipo di globuli bianchi del sangue), effetti sul fegato, reni o polmoni].

Alcuni effetti indesiderati sono tipici dei medicinali per l'HIV della stessa famiglia di REZOLSTA.

Sono i seguenti:

- aumento della glicemia e peggioramento del diabete.
- dolore muscolare, fragilità o debolezza. In casi rari questi disturbi muscolari sono stati gravi.
- cambiamenti della forma del corpo dovute alla ridistribuzione del grasso. Tali modifiche possono includere perdita di grasso dalle gambe, dalle braccia e dalla faccia, aumento del grasso addominale (ventre) e di altri organi interni, aumento del volume delle mammelle e accumuli di grasso sulla parte posteriore del collo (gobba di bufalo). Al momento le cause e gli effetti a lungo termine di queste condizioni sulla salute non sono noti.
- sindrome infiammatoria da ricostituzione immunitaria. In alcuni pazienti con infezione avanzata da HIV (AIDS) e una storia di infezione opportunistica, possono verificarsi segni e sintomi dell'infiammazione dalla precedente infezione subito dopo l'inizio del trattamento per l'HIV, incluso REZOLSTA. In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono anche verificarsi disturbi autoimmuni (una condizione che si verifica quando il sistema immunitario attacca i tessuti sani del corpo) dopo aver iniziato l'assunzione di medicinali per il trattamento

dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare REZOLSTA**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

REZOLSTA non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene REZOLSTA**

I principi attivi sono darunavir e cobicistat. Ogni compressa contiene 800 mg di darunavir (come etanolato) e 150 mg di cobicistat.

Gli altri componenti sono: ipromellosa, silice colloidale biossido, cellulosa microcristallina silicificata, crospovidone, magnesio stearato. Il rivestimento contiene: alcol polivinilico – parzialmente idrolizzato, titanio biossido, polietilene glicole (macrogol), talco, ossido di ferro rosso, ossido di ferro nero.

### **Descrizione dell'aspetto di REZOLSTA e contenuto della confezione**

Compressa rosa rivestita con film, di forma ovale, con stampato TG da un lato e 800 dall'altro. 30 compresse in un flacone di plastica.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

#### **Lietuva**

UAB „Johnson & Johnson“  
Geležinio Vilko g. 18A  
LT-08104 Vilnius  
Tel: +370 5 278 68 88



**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
ж.к. Младост 4  
Бизнес Парк София, сграда 4  
София 1766  
Тел.: +359 2 489 94 00

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Karla Engliše 3201/06  
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Hammerbakken 19  
DK-3460 Birkerød  
Tlf: +45 45 94 82 82

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Johnson & Johnson Platz 1  
D-41470 Neuss  
Tel: +49 2137 955-955

**Eesti**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaal  
Lõdõtsa 2  
EE-11415 Tallinn  
Tel: +372 617 7410

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Λεωφόρος Ειρήνης 56  
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7  
E-28042 Madrid  
Tel: +34 91 722 81 00

**France**

Janssen-Cilag  
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003  
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Oreškovićevo 6h  
10010 Zagreb  
Tel: +385 1 6610 700

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Antwerpseweg 15-17  
B-2340 Beerse  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed u. 8-14  
H-Budapest, 1123  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD.  
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta  
MT-Ħal-Luqa LQA 6000  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Dr. Paul Janssenweg 150  
NL-5026 RH Tilburg  
Tel: +31 13 583 73 73

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Postboks 144  
NO-1325-Lysaker  
Tlf: +47 24 12 65 00

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Vorgartenstraße 206B  
A-1020 Wien  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
ul. Hżeczka 24  
PL-02-135 Warszawa  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A  
Queluz de Baixo  
PT-2734-503 Barcarena  
Tel: +351 21 43 68 835

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Str. Tipografilor nr. 11-15  
Clădirea S-Park, Corp A2, Etaj 5  
013714 București, ROMÂNIA  
Tel: +40 21 207 1800

**Ireland**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG  
United Kingdom  
Tel: +44 1 494 567 444

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Hörgatúni 2  
È-210 Garðabær  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Via M.Buonarroti, 23  
I-20093 Cologno Monzese MI  
Tel: +39 02 2510 1

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,  
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226  
Λατσιά  
CY-2234 Λευκωσία  
Τηλ: +357 22 207 700

**Latvija**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā  
Mūkusalas iela 101  
Rīga, LV-1004  
Tel: +371 678 93561

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Šmartinska cesta 53  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 1 401 18 30

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson s.r.o.  
CBC III, Karadžičova 12  
SK-821 08 Bratislava  
Tel: +421 232 408 400

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Vaisalantie/Vaisalavägen 2  
FI-02130 Espoo/Esbo  
Puh/Tel: +358 207 531 300

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Box 7073  
SE-192 07 Sollentuna  
Tel: +46 8 626 50 00

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
50-100 Holmers Farm Way  
High Wycombe  
Buckinghamshire HP12 4EG - UK  
Tel: +44 1 494 567 444

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.