ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 800 mg darunawiru (w postaci etanolanu) i 150 mg kobicystatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka)
Różowa, owalna tabletka o wymiarach 23 mm x 11,5 mm z wytłoczonym oznakowaniem „800” po jednej stronie i „TG” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REZOLSTA jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych w wieku co najmniej 18 lat.
Wytycznych do zastosowania produktu leczniczego REZOLSTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz mający doświadczenie w leczeniu zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Dawkowanie
Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym REZOLSTA pacjenci nie powinni zmieniać dawkowania ani przerywać leczenia bez zalecenia lekarza.

Pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Zalecany schemat dawkowania to jedna powlekana tabletka REZOLSTA przyjmowana raz na dobę z pokarmem.

Pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Jedna powlekana tabletka REZOLSTA raz na dobę w trakcie posiłku może być stosowana u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi < 100 000 kopii/ml, a liczba komórek CD4+ wynosi ≥ 100 x 10^6/l (patrz punkt 4.1).
* mutacje DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V i L89V.

U innych pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej lub gdy niedostępna jest ocena genotypu HIV-1, nie zaleca się stosowania produktu REZOLSTA i należy zastosować inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego. Należy zapoznać się z dawkowaniem przedstawionym w charakterystykach innych przeciwretrowirusowych produktów leczniczych.

Pominięcie dawki
Gdy od pominięcia dawki produktu REZOLSTA upłynęło nie więcej niż 12 godzin, pacjentów należy poinstruować o konieczności przyjęcia przepisanej dawki produktu REZOLSTA tak szybko, jak to możliwe, wraz z posiłkiem. Jeśli stwierdzono to później niż po 12 godzinach od zwykłej pory przyjmowania leku, nie należy przyjmować pominiętej dawki, a pacjent powinien kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Dane dotyczące stosowania produktu w tej populacji pacjentów są ograniczone i dlatego produkt REZOLSTA należy stosować z ostrożnością u pacjentów w wieku ponad 65 lat (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma dostępnych danych dotyczących farmakokinetyki produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez wątrobę. Odrębne badania z użyciem darunawiru/rytonawiru i kobicystatu wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) ani umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh), jakkolwiek należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu REZOLSTA u tych pacjentów.

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania darunawiru lub kobicystatu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą zwiększać ekspozycję na darunawir i (lub) kobicystat oraz pogarszać ich profil bezpieczeństwa. Z tego powodu produktu REZOLSTA nie wolno podawać pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem REZOLSTA u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, jeśli którykolwiek z jednocześnie stosowanych leków (np. emtricytabina, lamiwudyna, tenofowir dyzoproksylu (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) lub dipiwoksyl adefowiru) wymaga dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

W związku z bardzo ograniczonym wydalaniem przez nerki kobicystatu i darunawiru, nie są wymagane szczególne środki ostrożności ani dostosowanie dawki produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie badano darunawiru, kobicystatu, ani połączenia obu tych leków u pacjentów poddawanych dializie, dlatego nie można przedstawić zaleceń dla tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dodatkowe informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

Dzieci i młodzież
Nie zbadano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu REZOLSTA u dzieci w wieku od 3 do 17 lat (patrz punkty 4.4 oraz 5.3). Brak dostępnych danych. Nie należy stosować produktu REZOLSTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na bezpieczeństwo (patrz punkty 4.4 oraz 5.3).

Ciąża i połóg
Leczenie produktem leczniczym REZOLSTA w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym REZOLSTA w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem REZOLSTA należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir/rytonawir.

Sposób podania
Podanie doustne.
Tabletki należy połykać w całości, by zapewnić przyjęcie całej dawki darunawiru i kobicystatu. Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali produkt REZOLSTA w ciągu 30 minut od ukończenia posiłku (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg skali Child-Pugh).

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi, ze względu na możliwość utraty działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5):
- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina;
- ryfamipicyna;
- lopinawir z rytonawirem;
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum)*.

Skojarzone stosowanie z wymienionymi poniżej produktami leczniczymi z powodu możliwości wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (patrz punkt 4.5):
- alfuzosyna;
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna;
- astemizol, terfenadyna;
- kolchicyna, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5);
- ryfamipicyna;
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina);
- cyzapryd;
- dapoksetyna;
- domperydon;
- naloksegol;
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5);
- elbaswir z grazoprewirem;
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5);
- syldenafil - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil;
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5);
- dabigatran, tikagrelor.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacząco zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności zapobiegających zakażeniu, zgodnie z wytycznymi

krajowymi.

Zalecana jest regularna ocena odpowiedzi wirusologicznej. W przypadku braku lub utraty odpowiedzi wirusologicznej należy wykonać badania oporności.

Darunawir wiąże się głównie z kwaśną glikoproteiną α_1. Stopień wiązania z tym białkiem jest zależny od stężenia określanego stopniem wysycenia wiązań. Dlatego nie można wykluczyć wypierania innych produktów leczniczych z wiązań z kwaśną glikoproteiną α_1 (patrz punkt 4.5).

Pacjenci stosujący wcześniej terapię przeciwretrowirusową
Nie należy stosować produktu REZOLSTA u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, u których występuje jedna lub więcej mutacji (DRV-RAM) lub wiremia HIV-1 RNA wynosi ≥ 100 000 kopii/ml, czy też liczba komórek CD4+ wynosi < 100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2).

Nie badano w tej populacji innych niż ≥ 2 NRTI skojarzeń z optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR, ang. *optimised background regimens*). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kladami HIV-1 innymi niż B (patrz punkt 5.1).

Ciąża
Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg w drugim i trzecim trymestrze ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym REZOLSTA w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym REZOLSTA, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku
Ponieważ dostępne informacje dotyczące stosowania produktu REZOLSTA u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone, należy zachować ostrożność ze względu na częściej występującą u nich osłabioną czynność wątroby oraz choroby współistniejące lub stosowane inne rodzaje leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Ciężkie reakcje skórne
W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru (n = 3063), u 0,4% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje skórne, którym mogły towarzyszyć gorączka i (lub) zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi. Rzadko obserwowano zespół DRESS (wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) i zespół Stevensa-Johnsona (< 0,1%), a po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwicy toksyczno-rozpływnej naskórka oraz ostrej uogólnionej osutki krostkowej. Należy natychmiast przerwać stosowanie produktu REZOLSTA, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych. Mogą one obejmować m.in. ciężką wysypkę lub wysypkę z towarzyszącą gorączką, ogólne złe samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany patologiczne w jamie ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie wątroby i (lub) eozynofilię.

Wysypka występowała częściej u pacjentów wcześniej poddawanych terapii, otrzymujących schematy zawierające darunawir/rytonawir + raltegrawir niż u pacjentów otrzymujących darunawir/rytonawir bez raltegrawiru lub raltegrawir bez darunawiru/rytonawiru (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z alergią na sulfonamidy
Darunawir zawiera grupę sulfonamidową. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu REZOLSTA u pacjentów ze stwierdzoną alergią na sulfonamidy.

Hepatotoksyczność
Podczas stosowania darunawiru/rytonawiru zgłaszano przypadki zapalenia wątroby indukowanego lekiem (np. ostre zapalenie wątroby, cytolityczne zapalenie wątroby). W trakcie programu badań klinicznych (3063 badanych) u 0,5% pacjentów, otrzymujących skojarzoną terapię przeciwretrowirusową z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru, wystąpiło zapalenie wątroby. U pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami czynności wątroby, w tym z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby typu B lub C, występuje zwiększone ryzyko zaburzeń czynności wątroby, obejmujące ciężkie i potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane. W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwwirusowych z powodu zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów leczniczych.

Przed rozpoczęciem terapii produktem REZOLSTA należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz monitorować pacjentów w trakcie leczenia. Szczególnie podczas kilku pierwszych miesięcy leczenia produktem REZOLSTA należy rozważyć zwiększenie częstości badań AspAT/AlAT u pacjentów ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością lub u pacjentów, którzy mieli podwyższone aktywności transaminaz przed leczeniem.

W razie wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby) u pacjentów stosujących produkt REZOLSTA, należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby
Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu REZOLSTA, darunawiru lub kobicystatu u pacjentów z istniejącymi wcześniej ciężkimi chorobami wątroby i dlatego przeciwwskazane jest podawanie produktu REZOLSTA pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Z powodu zwiększenia stężenia wolnej frakcji darunawiru w osoczu, należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny wskutek hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach. Ten wpływ na stężenie kreatyniny w osoczu, prowadzący do zmniejszenia szacowanego klirensu kreatyniny, należy wziąć pod uwagę, podając produkt REZOLSTA pacjentom, u których szacowany klirens kreatyniny wykorzystuje się w celu nadzoru terapii, w tym dostosowania dawek jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. Dodatkowe informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem REZOLSTA u pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 70 ml/min, podczas jednoczesnego podawania jednego lub więcej leków, wymagających dostosowania dawki na podstawie klirensu kreatyniny [np. emtrycytabina, lamiwudyna, tenofowir dyzoproksylu (w postaci fumaranu, fosforanu lub bursztynianu) lub dypiwoksyl adefowiru] (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie są wymagane specjalne środki ostrożności ani zmiana dawkowania. Darunawir i kobicystat w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, jest więc mało prawdopodobne, by można je było w dużym stopniu usunąć w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające by ocenić, czy jednoczesne podawanie tenofowiru dyzoproksylu i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze

strony nerek w porównaniu ze schematami zawierającymi dyzoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią
Donoszono o zwiększonej częstości krwawień, w tym samoistnych wylewów śródskórnych i do jam stawowych u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych w terapii przeciwwirusowej lekami z grupy inhibitorów proteazy (PI). Niektórym pacjentom podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie zgłoszonych przypadków leczenie lekami z grupy PI kontynuowano lub wznowiono, jeśli uprzednio zostało ono przerwane. Postulowano istnienie związku przyczynowego, ale nie wyjaśniono mechanizmu działania. Pacjentów z hemofilią należy zatem poinformować o możliwości nasilenia krwawień.

Masa ciała i parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

Martwica kości
Chociaż uważa się, że etiologia martwicy kości jest wieloczynnikowa (leczenie kortykosteroidami, picie alkoholu, stan głębokiej immunosupresji, podwyższony wskaźnik masy ciała - BMI) odnotowano przypadki martwicy kości, szczególnie wśród pacjentów z zaawansowaną chorobą, spowodowaną przez zakażenie HIV i (lub) poddawanych długotrwałemu skojarzonemu leczeniu lekami przeciwretrowirusowymi (ang. *combination antiretroviral therapy*, CART). Pacjentów należy poinformować o konieczności zwrócenia się do lekarza w razie wystąpienia bólu, sztywności stawów lub trudności w poruszaniu się.

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia lekami przeciwretrowirusowymi (CART), może dojść do wystąpienia odczynu zapalnego na bezobjawowe lub śladowe patogeny oportunistyczne, który powoduje ciężkie zaburzenia kliniczne lub nasilenie objawów. Zwykle tego typu reakcje obserwowano w okresie pierwszych tygodni lub miesięcy po rozpoczęciu złożonej terapii przeciwretrowirusowej. Typowymi przykładami takiej reakcji są: cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc, wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (znanego wcześniej jako *Pneumocystis carinii)*. Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i zastosowania w razie konieczności odpowiedniego leczenia. Dodatkowo, w badaniach klinicznych z zastosowaniem darunawiru z małą dawką rytonawiru obserwowano reaktywację wirusa opryszczki i półpaśca.

Zgłaszano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w sytuacji poprawy czynności układu odpornościowego (reaktywacja immunologiczna), jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i zdarzenia te mogą się ujawnić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.8).

Interakcje z produktami leczniczymi
Zgłaszano przypadki zagrażających życiu i prowadzących do zgonu interakcji lekowych u pacjentów leczonych kolchicyną i silnymi inhibitorami CYP3A oraz glikoproteiną-P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

Produktu REZOLSTA nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, które wymagają wzmocnienia farmakokinetycznego, gdyż nie ustalono zaleceń dawkowania dla takiego połączenia. Produktu REZOLSTA nie należy stosować jednocześnie z produktami zawierającymi rytonawir lub kobicystat ani w schematach zawierających rytonawir lub kobicystat.

W przeciwieństwie do rytonawiru, kobicystat nie jest induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 czy UGT1A1. W razie zmiany leczenia z rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego na kobicystat, należy zachować ostrożność przez pierwsze 2 tygodnie leczenia produktem REZOLSTA, szczególnie jeśli dawka któregokolwiek jednocześnie podawanego produktu leczniczego była dostosowywana podczas stosowania rytonawiru jako wzmacniacza farmakokinetycznego.

Dzieci i młodzież
Nie zaleca się stosowania produktu REZOLSTA u dzieci (w wieku od 3 do 17 lat). Nie należy stosować produktu REZOLSTA u dzieci w wieku poniżej 3 lat (patrz punkty 4.2 i 5.3).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt ten zawiera darunawir i kobicystat, dlatego interakcje stwierdzone dla darunawiru (w skojarzeniu z kobicystatem lub małą dawką rytonawiru) lub dla kobicystatu wyznaczają interakcje, jakie mogą wystąpić podczas stosowania produktu REZOLSTA. Badania dotyczące interakcji z darunawirem/kobicystatem, darunawirem/rytonawirem i z kobicystatem przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir/kobicystat
Darunawir jest inhibitorem CYP3A, słabym inhibitorem CYP2D6 i inhibitorem P-gp. Kobicystat jest inhibitorem CYP3A i słabym inhibitorem CYP2D6. Kobicystat hamuje transportery glikoproteiny-P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Jednoczesne podawanie kobicystatu z produktami leczniczymi, które są substratami tych transporterów, może powodować zwiększenie stężenia w osoczu jednocześnie podawanych produktów leczniczych. Nie należy się spodziewać hamowania przez kobicystat: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Nie należy się spodziewać indukcji przez kobicystat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ani P-gp (MDR1). Jednoczesne podawanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych, metabolizowanych głównie przez CYP3A, może skutkować zwiększoną ekspozycją układową na te produkty, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne i nasilić działania niepożądane.

Nie wolno zatem stosować produktu REZOLSTA w połączeniu z produktami leczniczymi, których klirens jest wysoce zależny od CYP3A i w przypadku których zwiększenie stężeń w osoczu wiąże się z wystąpieniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych (wąski wskaźnik terapeutyczny) (patrz punkt 4.3).

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/ kobicystat
Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez CYP3A. Stosowanie produktów leczniczych indukujących CYP3A może spowodować zwiększenie klirensu darunawiru i kobicystatu, co prowadzi do zmniejszenia ich stężenia w osoczu (np.: efawirenz, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, ryfapentyna, ryfabutyna, dziurawiec zwyczajny) (patrz punkt 4.3 i poniższa tabela interakcji).

Jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA w skojarzeniu z produktami leczniczymi, które hamują CYP3A, może spowodować zmniejszenie klirensu darunawiru i kobicystatu, co prowadzi do zwiększenia ich stężenia w osoczu (np. azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak klotrymazol). Interakcje z tymi lekami opisane są w tabeli poniżej.

Produktu REZOLSTA nie należy stosować jednocześnie z produktami zawierającymi rytonawir lub w schematach zawierających rytonawir lub kobicystat. Produktu REZOLSTA nie należy stosować w skojarzeniu z poszczególnymi składnikami produktu REZOLSTA (darunawirem i kobicystatem). Produktu REZOLSTA nie należy stosować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, które wymagają wzmocnienia farmakokinetycznego, gdyż nie ustalono zaleceń dawkowania dla takiego połączenia.

Tabela interakcji
W tabeli poniżej wymieniono spodziewane interakcje między produktem REZOLSTA i lekami przeciwretrowirusowymi oraz produktami leczniczymi niebędącymi lekami przeciwretrowirusowymi, wyznaczone na podstawie stwierdzonych interakcji z darunawirem/rytonawirem, darunawirem/kobicystatem i z kobicystatem.

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, czy rytonawir czy kobicystat stosowany jest jako wzmacniacz farmakokinetyczny, dlatego zalecenia do stosowania darunawiru w skojarzeniu z innym lekiem mogą być różne. W poniższej tabeli wskazano, kiedy zalecenia dla produktu REZOLSTA różnią się od zaleceń dla darunawiru wzmocnionego małą dawką rytonawiru. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA w celu uzyskania dalszych informacji.
Poniższa lista przykładów interakcji lekowych nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem REZOLSTA, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI I ZALECANE DAWKI		
Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	**Interakcja**	**Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego**
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Dolutegrawir	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się, by dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktu REZOLSTA.	Produkt REZOLSTA i dolutegrawir można stosować bez modyfikacji dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują, że raltegrawir może powodować niewielkie zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się klinicznie istotny. Produkt REZOLSTA w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
HIV NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikających z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z dydanozyną nie wymaga modyfikacji dawki. W razie skojarzonego stosowania - dydanozynę podaje się na pusty żołądek 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu REZOLSTA (przyjmowanego podczas posiłku).
Dyzoproksyl tenofowiru* *badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dyzoproksylu tenofowiru	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie tenofowiru w osoczu (hamowanie glikoproteiny-P)	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z dyzoproksylem tenofowiru nie wymaga modyfikacji dawki. Jeśli produkt REZOLSTA podaje się łącznie z dyzoproksylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, albo u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki.

Emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka emtrycytabiny z alafenamidem tenofowiru to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z produktem REZOLSTA.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie przewiduje się interakcji pomiędzy produktem REZOLSTA, w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, a innymi lekami z grupy NRTI, ze względu na odmienne drogi ich wydalania (tj. emtrycytabina, lamiwudyna, stawudyna, zydowudyna głównie są usuwane przez nerki), a w metabolizmie abakawir nie bierze udział CYP.	Produkt REZOLSTA można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.
HIV NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że efawirenz będzie zmniejszał stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i efawirenzu. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Etrawiryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że etrawiryna będzie zmniejszała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i etrawiryny. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Newirapina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że newirapina będzie zmniejszała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A). Przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie newirapiny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i newirapiny. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Rylpiwiryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie rylpiwiryny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z rylpiwiryną nie wymaga modyfikacji dawki, gdyż spodziewane zwiększenie stężenia rylpiwiryny nie uważa się za istotne klinicznie.

ANTAGONIŚCI CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie marawiroku (hamowanie CYP3A)	Dawka marawiroku stosowanego w skojarzeniu z produktem REZOLSTA powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę. Dalsze informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla marawiroku
ANTAGONIŚCI RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ANESTETYCZNE		
Alfentanyl	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie alfentanylu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie z produktem REZOLSTA może wymagać zmniejszenia dawki alfentanylu i monitorowania, ze względu na ryzyko wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Wodorotlenek glinu/ magnezu Węglan wapnia	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z lekami zobojętniającymi nie wymaga modyfikacji dawki.
LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopyramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwarytmicznych (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z produktem REZOLSTA. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie digoksyny w osoczu (hamowanie glikoproteiny-P)	Zaleca się, aby w początkowym okresie pacjentom stosującym produkt REZOLSTA podawać digoksynę w możliwie najmniejszej dawce. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać, w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, oceniając jednocześnie ogólny stan kliniczny pacjenta.

ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że klarytromycyna będzie zwiększała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (hamowanie CYP3A). Stężenia klarytromycyny mogą zwiększać się w razie jednoczesnego zastosowania produktu REZOLSTA (hamowanie CYP3A)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem REZOLSTA. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE/INHIBITORYAGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Edoksaban Rywaroksaban	Na podsawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawień (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P).	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i tych leków przeciwzakrzepowych.
Dabigatran Tikagrelor	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z dabigatranem lub tikagrelorem może zwiększać stężenia leku przeciwzakrzepowego (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P)	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i dabigatranu lub tikagreloru jest przeciwwskazane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwpłytkowych, na które nie wpływa hamowanie CYP ani indukcja (np.prasugrel) (patrz punkt 4.3).
Warfaryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zmieniać stężenia warfaryny w osoczu.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego stosowania warfaryny z produktem REZOLSTA.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że leki przeciwpadaczkowe będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A).	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA z tymi lekami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenie klonazepamu w osoczu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Suplementy ziołowe Ziele dziurawca	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ziele dziurawca będzie zmniejszać stężenie darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Paroksetyna Sertralina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A). Jednak wcześniejsze dane dotyczące darunawiru wzmocnionego rytonawirem wykazały zmniejszenie stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (nieznany mechanizm); to ostatnie działanie może być swoiste dla rytonawiru.	W razie konieczności stosowania tych leków przeciwdepresyjnych w skojarzeniu z produktem REZOLSTA zaleca się obserwację kliniczną, potrzebna może też być zmiana dawkowania leków przeciwdepresyjnych.
Amitryptylina Dezypramina Imipramina Nortryptylina Trazodon	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwdepresyjnych w osoczu (hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A)	
LEKI PRZECIWCUKRZYCOWE		
Metformina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia metforminy w osoczu (hamowanie MATE1)	Zaleca się dokładną obserwację pacjenta i modyfikację dawki metforminy u pacjentów przyjmujących produkt REZOLSTA.
LEKI PRZECIWWYMIOTNE		
Domperydon	Nie badano	Jednoczesne podawanie domperydonu i produktu leczniczego REZOLSTA jest przeciwwskazane.
LEKI PRZECIWGRZYBICZE		
Klotrymazol Flukonazol Itrakonazol Izawukonazol Pozakonazol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwgrzybiczych w osoczu, a leki przeciwgrzybicze mogą zwiększać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu [hamowanie CYP3A i (lub) P-gp].	Zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie kliniczne. Jeśli wymagane jest skojarzone stosowanie, to dobowa dawka itrakonazolu nie powinna przekraczać 200 mg.
Worykonazol	Skojarzenie worykonazolu z produktem REZOLSTA może zwiększać lub zmniejszać stężenia worykonazolu.	Worykonazolu nie należy stosować w skojarzeniu z produktem REZOLSTA, chyba że zastosowanie worykonazolu jest uzasadnione oceną stosunku korzyści do ryzyka.
LEKI PRZECIW DNIE MOCZANOWEJ		
Kolchicyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia kolchicyny w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny-P)	Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania kolchicyny u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub wątroby, jeśli konieczne jest zastosowanie produktu REZOLSTA. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek przeciwwskazane jest podawanie kolchicyny w skojarzeniu z produktem REZOLSTA (patrz punkt 4.3).

LEKI PRZECIWMALARYCZNE		
Artemeter/ Lumefantryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia lumefantryny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA i artemeteru/lumefantryny nie wymaga modyfikacji dawki; ale z powodu zwiększenia narażenia na lumefantrynę; należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.
LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ryfampicyna będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapentyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że te leki przeciwgruźlicze będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA z ryfabutyną lub ryfapentyną. Jeśli takie skojarzenie jest potrzebne, dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalonych dniach (np. poniedziałek-środa-piątek). Należy zintensyfikować obserwację pacjentów pod kątem działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka, z powodu spodziewanego zwiększenia ekspozycji na ryfabutynę. Nie badano zmniejszania dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że podawanie dwa razy w tygodniu dawki 150 mg może nie zapewniać optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, co może prowadzić do oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV. Ta wytyczna różni się od wytycznej dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.

LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem REZOLSTA mogą się zwiększać, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle im towarzyszących. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z produktem REZOLSTA.
Ewerolimus Irynotekan		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i produktu REZOLSTA.
LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Perfenazyna Rysperydon Tiorydazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) P-gp]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest jednocześnie podawany z perfenazyną, rysperydonem, lub tiorydazyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z produktem REZOLSTA.
Lurazydon Pimozyd Sertyndol Kwetiapina		Jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA i lurazydonu, pimozydu, kwetiapiny lub sertyndolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Timolol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, należy rozważyć mniejsze ich dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną działań terapeutycznych i niepożądanych, jeśli leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem REZOLSTA.

KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).	Nie zbadano interakcji z żadnym składnikiem produktu REZOLSTA. Stężenia tych produktów leczniczych w osoczu mogą zwiększyć się, jeżeli są one podawane jednocześnie z produktem REZOLSTA, w wyniku czego zmniejszy się stężenie kortyzolu w surowicy.	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i kortykosteroidów metabolizowanych przez CYP3A (na przyklad propionianu flutykazonu lub innych kortykosteroidów) podawanych wziewnie lub donosowo, może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Jednoczesne stosowanie produktu z kortykosteroidami, metabolizowanymi przez CYP3A, nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu do podawania donosowego lub wziewnego, szczególnie w przypadku jeśli stosuje się je długotrwale.
Deksametazon (ogólnie)	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że deksametazon (podawany ogólnie) będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym ogólnoustrojowym stosowaniu deksametazonu z produktem REZOLSTA, zaleca się zachowanie ostrożności.
ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A). Przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia bozentanu w osoczu (hamowanie CYP3A)	Nie zaleca się stosowania produktu REZOLSTA w skojarzeniu z bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
inhibitory proteazy NS3-4A		
Elbaswir/grazoprewir	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie OATP1B i CYP3A)	Stosowanie produktu REZOLSTA z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Boceprewir	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że boceprewir może zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu. Produkt REZOLSTA może zmniejszać stężenie boceprewiru w osoczu.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu REZOLSTA z boceprewirem

Glekaprewir/ pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań produkt REZOLSTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REZOLSTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.
Symeprewir	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenia symeprewiru w osoczu. Symeprewir może zwiększać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu.	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu REZOLSTA z symeprewirem.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna	Atorwastatyna (10 mg raz na dobę): atorwastatyna AUC ↑ 290% atorwastatyna C_{max} ↑ 319% atorwastatyna C_{min} ND Rozuwastyna (10 mg raz na dobę): rozuwastyna AUC ↑ 93% rozuwastyna C_{max} ↑ 277% rozuwastyna C_{min} ND Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia fluwastatyny, pitawastatyny, prawastatyny, lowastatyny i symwastatyny w osoczu [hamowanie CYP3A i (lub) transportu]	Jednoczesne stosowanie inhibitora reduktazy HMG Co-A i produktu REZOLSTA może zwiększać stężenie leków hipolipemicznych w osoczu, co może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak miopatia. Gdy wymagane jest skojarzone podawanie inhibitorów reduktazy HMG CO-A i produktu REZOLSTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki i stopniowe dostosowywanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Lowastatyna Symwastatyna		Stosowanie produktu REZOLSTA z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany produkt leczniczy REZOLSTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONIŚCI RECEPTORA H_2		
Cymetydyna Famotydyna Nizatydyna Ranitydyna	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z antagonistami receptora H_2 nie wymaga modyfikacji dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna Syrolimus Takrolimus	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków immunosupresyjnych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Należy koniecznie prowadzić terapeutyczne monitorowanie leków immunosupresyjnych, gdy stosuje się je jednocześnie z produktem REZOLSTA.
Ewerolimus		Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu REZOLSTA i ewerolimusu.

AGONIŚCI RECEPTORÓW BETA STOSOWANE WZIEWNIE		
Salmeterol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia salmeterolu w osoczu (hamowanie CYP3A)	Nie zaleca się podawania produktu REZOLSTA w skojarzeniu z salmeterolem. To skojarzenie może skutkować zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych wywołanych salmeterolem, w tym wydłużeniem odstępu QT, kołataniem serca i tachykardią zatokową.
NARKOTYCZNE LEKI PRZECIWBÓLOWE/ LECZENIE UZALEŻNIENIA OD OPIOIDÓW		
Buprenorfina/nalokson	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenia buprenorfiny i (lub) norbuprenorfiny w osoczu.	Modyfikacja dawki buprenorfiny może nie być konieczna podczas skojarzonego podawania z produktem REZOLSTA, lecz zaleca się dokładną obserwację kliniczną, czy nie występują objawy toksyczności opioidowej.
Metadon	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenia metadonu w osoczu. Wykazano niewielkie zmniejszenie stężeń metadonu w osoczu w przypadku stosowania z darunawirem wzmocnionym rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.	Przy rozpoczynaniu skojarzonego podawania produktu REZOLSTA nie jest wymagane dostosowanie dawki metadonu. Zaleca się obserwację kliniczną, gdyż u niektórych pacjentów może być konieczne dostosowanie terapii podtrzymującej.
Fentanyl Oksykodon Tramadol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenia tych leków przeciwbólowych w osoczu [hamowanie CYP2D6 i (lub) CYP3A]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami przeciwbólowymi.
LEKI ANTYKONCEPCYJNE ZAWIERAJĄCE ESTROGEN		
Drospirenon (3 mg raz na dobę) Etynyloestradiol (0,02 mg raz na dobę) Noretysteron	drospirenon AUC ↑ 58% drospirenon C_{max} ↑ 15% drospirenon C_{min} ND etynyloestradiol AUC ↓ 30% etynyloestradiol C_{max} ↓ 14% etynyloestradiol C_{min} ND Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zmieniać stężenia noretysteronu w osoczu (hamowanie CYP3A, indukcja UGT/SULT)	Zaleca się stosowanie alternatywnych lub dodatkowych środków antykoncepcyjnych, jeśli razem z produktem REZOLSTA stosuje się środki antykoncepcyjne zawierające estrogen. Pacjentki stosujące estrogen w ramach hormonalnej terapii zastępczej należy monitorować klinicznie w poszukiwaniu objawów niedoboru estrogenów. Podczas skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA z produktem zawierającym drospirenon, zaleca się obserwację kliniczną z powodu możliwości wystąpienia hiperkaliemii.
ANTAGONIŚCI RECEPTORA OPIOIDOWEGO		
Naloksegol	Nie badano.	Jednoczesne podawanie naloksegolu i produktu leczniczego REZOLSTA jest przeciwwskazane.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5 (PDE-5)		
Leczenie zaburzeń erekcji Syldenafil Tadalafil Wardenafil Awanafil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych inhibitorów PDE-5 w osoczu (hamowanie CYP3A).	Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas skojarzonego stosowania inhibitorów PDE-5 w leczeniu zaburzeń erekcji, z produktem REZOLSTA. Jeśli wskazane jest, aby produkt REZOLSTA stosować jednocześnie z syldenafilem, wardenafilem lub tadalafilem, zalecane jest, aby dawka pojedyncza dla syldenafilu nie przekraczała 25 mg na 48 godzin, wardenafilu 2,5 mg na 72 godziny, a tadalafilu 10 mg na 72 godziny. Stosowanie awanafilu w skojarzeniu z produktem REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego Syldenafil Tadalafil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych inhibitorów PDE-5 w osoczu (hamowanie CYP3A).	Nie ustalono bezpiecznej i skutecznej dawki syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego w skojarzeniu z produktem REZOLSTA. Istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. związanych z syldenafilem (m.in. zaburzenia widzenia, obniżenie ciśnienia tętniczego, przedłużona erekcja i omdlenia). Dlatego skojarzone podawanie syldenafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego z produktem REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu REZOLSTA i tadalafilu stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.
INHIBITORY POMPY PROTONOWEJ		
Dekslansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z inhibitorami pompy protonowej nie wymaga modyfikacji dawki.

LEKI SEDATYWNE/NASENNE		
Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralnie) Zolpidem Midazolam (doustnie) Triazolam	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków sedatywnych/nasennych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest stosowany jednocześnie z tymi lekami sedatywnymi/nasennymi; należy rozważyć mniejsze ich dawki. Należy zachować ostrożność przy skojarzonym stosowaniu produktu REZOLSTA i midazolamu podawanego pozajelitowo. Stosowanie produktu REZOLSTA z midazolamem podawanym pozajelitowo powinno odbywać się tylko na oddziałach intensywnej terapii bądź w podobnych miejscach, gdzie zapewnione jest monitorowanie kliniczne i odpowiednia opieka medyczna w razie zatrzymania oddychania i (lub) przedłużonej sedacji. Należy rozważyć dostosowanie dawki midazolamu, szczególnie jeśli podaje się więcej niż jedną dawkę midazolamu. Produktu REZOLSTA nie wolno stosować w skojarzeniu z przyjmowanym doustnie midazolamem ani triazolamem (patrz punkt 4.3)
LEKI PRZECIW PRZEDWCZESNEMU WYTRYSKOWI		
Dapoksetyna	Nie badano.	Jednoczesne podawanie dapoksetyny i produktu leczniczego REZOLSTA jest przeciwwskazane.
LEKI UROLOGICZNE		
Fezoterodyna Solifenacyna	Nie badano.	Stosować z ostrożnością. Obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych fezoterodyny lub solifenacyny. Może być konieczne zmniejszenie dawki fezoterodyny lub solifenacyny

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z użyciem darunawiru lub kobicystatu u kobiet ciężarnych. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodu), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Nie należy rozpoczynać terapii produktem leczniczym REZOLSTA w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w

ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym REZOLSTA, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy darunawir lub kobicystat przenikają do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic, a w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc. na dobę) jest toksyczny. Badania na zwierzętach wykazały, że kobicystat przenika do mleka. Zarówno z powodu możliwości przeniesienia infekcji HIV, jak i możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować matki, aby w żadnym wypadku nie karmiły piersią podczas stosowania produktu REZOLSTA.

Płodność
Brak danych dotyczących wpływu darunawiru lub kobicystatu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na krycie czy płodność u zwierząt (patrz punkt 5.3). Na podstawie badań u zwierząt, nie przewiduje się wpływu produktu REZOLSTA na rozród ani na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

REZOLSTA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednak podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir podawany z kobicystatem zgłaszano u niektórych pacjentów występowanie zawrotów głowy. Należy o tym pamiętać, oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Całkowity profil bezpieczeństwa REZOLSTA opiera się na dostępnych danych z badań klinicznych darunawiru wzmocnionego kobicystatem lub rytonawirem, kobicystatu oraz na dostępnych danych post-marketingowych dotyczących stosowania darunawiru/rytonawiru. W wielu przypadkach nie jest jasne, czy zgłoszone działania niepożądane są związane z darunawirem, rytonawirem, kobicystatem, wieloma produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu HIV, czy wynikiem postępu choroby podstawowej.

Ponieważ produkt REZOLSTA zawiera darunawir i kobicystat, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych związanych z każdym ze składników.

W trakcie badania klinicznego 3 fazy GS-US-216-130 z zastosowaniem darunawiru/kobicystatu (N = 313 wcześniej nieleczeni i leczeni pacjenci), 66,5% osób doświadczyło co najmniej jednego działania niepożądanego. Średni czas leczenia wyniósł 58,4 tygodnie. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (28%), nudności (23%) i wysypka (16%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość na lek, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej i wymioty. Wszystkie te ciężkie działania niepożądane wystąpiły u jednej (0,3%) osoby, z wyjątkiem wysypki, która wystąpiła u 2 (0,6%) osób.

W trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru (obejmujących grupę 2613 osób badanych, wcześniej już leczonych, którzy rozpoczęli leczenie darunawirem w dawce 600 mg w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg podawanymi dwa razy na dobę) u 51,3% pacjentów wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane. Całkowity średni czas trwania terapii u tych pacjentów wyniósł 95,3 tygodni. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniach klinicznych, a także spontanicznie, były: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Były one określone jako nudności o łagodnym nasileniu. Nie uzyskano nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa w analizie ze 192 tygodni leczenia osób wcześniej nieleczonych, u których średni czas terapii darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę wynosił 162,5 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zestawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10), niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane darunawiru/kobicystatu stwierdzone u dorosłych pacjentów.

Klasyfikacja układów i narządów Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
często	jadłowstręt, cukrzyca, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	
często	nietypowe sny
Zaburzenia układu nerwowego	
bardzo często	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, dyspepsja, wzdęcia, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona wysypka i alergiczne zapalenie skóry)
często	obrzęk, świąd, pokrzywka
rzadko	reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi*, zespół Stevensa-Johnsona*

nieznane	martwica toksyczno-rozpływna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
często niezbyt często	ból mięśni martwica kości*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
niezbyt często	ginekomastia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
często niezbyt często	zmęczenie astenia
Badania diagnostyczne	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

* tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych z darunawirem /kobicystatem, ale zostały odnotowane podczas leczenia darunawirem /rytonawirem i można również spodziewać się ich wystąpienia podczas stosowania darunawiru/kobicystatu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka
W badaniach klinicznych darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z kontynuacją dotychczasowego leczenia (patrz punkt 4.4).W jednoramiennym badaniu, oceniającym darunawir w dawce 800 mg raz na dobę, w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innym lekami przeciwretrowirusowymi, 2,2% pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

Parametry metaboliczne
Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe
W przypadku stosowania inhibitorów proteazy HIV, zwłaszcza w skojarzeniu z lekami z grupy NRTI, zgłaszano zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CPK), występowanie mialgii, zapalenia mięśni i rzadko rabdomiolizy.

Zgłaszano przypadki martwicy kości, szczególnie u pacjentów z innymi powszechnie znanymi czynnikami ryzyka, z zaawansowanym zakażeniem HIV lub długotrwałą ekspozycją na leki stosowane w złożonej terapii przeciwretrowirusowej (CART). Nie jest znana częstość występowania (patrz punkt 4.4).

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
U pacjentów zakażonych HIV ze stwierdzonym ciężkim niedoborem odporności, w momencie wdrożenia skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART), może dojść do reakcji zapalnej na bezobjawowe lub szczątkowe patogeny oportunistyczne. Zaobserwowano także przypadki chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię
Zgłaszano występowanie przypadków nasilonego samoistnego krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię, otrzymujących leki przeciwretrowirusowe z grupy inhibitorów proteazy (patrz punkt 4.4).

Zmniejszenie szacowanego klirensu kreatyniny
Kobicystat zmniejszał szacowany klirens kreatyniny z powodu hamowania wydzielania kreatyniny w kanalikach nerkowych. Zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, w efekcie hamującego działania kobicystatu, zwykle nie przekraczało 0,4 mg/dl.

Wpływ kobicystatu na stężenie kreatyniny w surowicy badano w badaniu fazy 1 u osób z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 80 ml/min, n = 12) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR:50-79 ml/min, n = 18). Zmianę szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej, wyliczonego metodą Cockcrofta-Gaulta ($eGFR_{CG}$) od wartości wyjściowych, stwierdzano w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia kobicystatem w dawce 150 mg, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (-9,9 ± 13,1 ml/min) i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (-11,9 ± 7,0 ml/min). To zmniejszenie $eGFR_{CG}$ było przemijające po odstawieniu kobicystatu i nie wpływało na rzeczywisty wskaźnik filtracji kłębuszkowej, co określono za pomocą klirensu próbnego leku iohexol.

W jednoramiennym badaniu fazy III (GS-US-216-130), stwierdzono zmniejszenie $eGFR_{CG}$ w tygodniu 2., co utrzymywało się do tygodnia 48. Średnia zmiana $eGFR_{CG}$ od wartości początkowych wyniosła –9,6 ml/min w tygodniu 2, i –9,6 ml/min w tygodniu 48.

Dalsze informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu REZOLSTA u dzieci w wieku od 3 do 17 lat (patrz punkty 4.4 i 5.3).

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C
Dostępne są ograniczone dane o zastosowaniu produktu REZOLSTA u pacjentów z współistniejącym wirusowym zapaleniem wątroby typu B i (lub) C. W grupie leczonych uprzednio 1968 pacjentów, otrzymujących darunawir w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 600/100 mg dwa razy na dobę, stwierdzono współistniejące wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C u 236 osób. Pacjenci ci częściej mieli zwiększoną aktywność wątrobowych aminotransferaz, zarówno wyjściową, jak i wynikającą z leczenia, niż badani bez przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Aleje Jerozolimskie 181C
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenia dotyczące ostrego przedawkowania produktu REZOLSTA lub darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem u ludzi są ograniczone. Pojedyncze dawki do 3200 mg samego darunawiru w postaci roztworu doustnego i darunawiru w tabletkach do 1600 mg w skojarzeniu z rytonawirem podawano zdrowym ochotnikom i nie obserwowano objawów niepożądanych.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu REZOLSTA. Postępowanie po przedawkowaniu produktu REZOLSTA polega na zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego, w tym monitorowaniu objawów czynności życiowych oraz obserwacji stanu klinicznego pacjenta. Ponieważ darunawir i kobicystat w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza, nie jest prawdopodobne, aby dializa mogła istotnie wpłynąć na usunięcie substancji czynnych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, mieszanina leków przeciwwirusowych stosowanych w zakażeniach HIV, kod ATC: J05AR14.

REZOLSTA jest złożonym produktem leczniczym, zawierającym stałą dawkę leku przeciwretrowirusowego darunawiru i wzmacniacza farmakokinetycznego, kobicystatu.

Mechanizm działania
Darunawir jest inhibitorem dimeryzacji i aktywności katalitycznej proteazy HIV-1 (K_D = 4,5 x 10 ^{12}M). Wybiórczo hamuje rozszczepienie zakodowanego w HIV kompleksu poliproteinowego Gag-Pol w komórkach zakażonych wirusem, zapobiegając w ten sposób tworzeniu się dojrzałych zakaźnych cząstek wirusa.

Kobicystat jest inhibitorem typu *„mechanism-based”* (MBI) cytochromu P450 należącego do podrodziny CYP3A.
Hamowanie przez kobicystat metabolizmu odbywającego się za pośrednictwem CYP3A, zwiększa ekspozycję układową substratów CYP3A, takich jak darunawir, których biodostępność jest ograniczana, a okres półtrwania jest skracany przez metabolizm zależny od CYP3A.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*
Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową przeciwko laboratoryjnym szczepom i klinicznym izolatom HIV-1 oraz laboratoryjnym szczepom HIV-2 w ostro zarażonych liniach komórkowych limfocytów T, ludzkich komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz monocytach/makrofagach z medianą wartości średniego stężenia skutecznego EC_{50} w zakresie od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). Darunawir wykazuje aktywność przeciwwirusową *in vitro* przeciwko szerokiemu zestawowi pierwotnych izolatów HIV-1 grupy M (A, B, C, D, E, F, G) i grupy O z medianą wartości EC_{50} w zakresie od < 0,1 do 4,3 nM. Wartości EC_{50} plasują się znacznie poniżej 50% wartości komórkowego stężenia toksycznego mieszczącego się w zakresie 87 µM do > 100 µM.

Kobicystat nie ma wykrywalnego działania przeciwko HIV-1 i nie antagonizuje działania przeciwwirusowego darunawiru.

Oporność
Selekcja *in vitro* opornych na darunawir wirusów HIV-1 ze szczepów typu dzikiego trwała długo (> 3 lat). Wyselekcjonowane wirusy były niezdolne do wzrostu w obecności darunawiru w stężeniach powyżej 400 nM. Wirusy, wyselekcjonowane w tych warunkach i wykazujące zmniejszoną podatność na działanie darunawiru (od 23 do 50 razy), zawierały od 2 do 4 zamienionych aminokwasów w genie proteazy. Zmniejszonej podatności (wrażliwości) na darunawir wirusów uzyskanych w eksperymentalnej selekcji nie można wyjaśnić pojawieniem się tych mutacji proteazy.

Profil oporności produktu REZOLSTA zależy od darunawiru. Kobicystat nie wpływa na selekcję żadnych, związanych z opornością mutacji HIV, w związku z brakiem właściwości przeciwwirusowych. Profil oporności produktu REZOLSTA opiera się na wynikach dwóch badań fazy III z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru, przeprowadzonych u wcześniej nieleczonych

(ARTEMIS) i wcześniej leczonych (ODIN) pacjentów oraz analizie danych z 48 tygodni badania GS-US-216-130 u nieleczonych i leczonych wcześniej pacjentów.

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornych wirusów HIV-1 u pacjentów niestosujących wcześniej terapii ART, leczonych po raz pierwszy produktem REZOLSTA lub darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART, bez mutacji towarzyszących oporności na darunawir (DRV-RAM) i otrzymywali produkt REZOLSTA lub darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy HIV, jako niepowodzenia wirusologiczne w punktach końcowych badań GS-US-216-130, *ARTEMIS i ODIN.*

	GS-US-216-130[a]		ARTEMIS[b]	ODIN[b]	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N = 295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę N = 18	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 343	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 294	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N = 296
Liczba badanych z niepowodzeniem wirusologicznym i dane genotypów rozwijających mutacje [c] w punkcie końcowym badania, n/N					
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Liczba badanych z niepowodzeniem wirusologicznym i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia [d], n/N					
inhibitory proteazy					
darunawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanawir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indynawir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakwinawir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
typranawir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

[a] Niepowodzenia wirusologiczne, wybrane do badania oporności, zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: zmniejszenie miana HIV-1 RNA < 1 $\log_{10}$ z punktu wyjścia i ≥ 50 kopii/ml w tygodniu 8. potwierdzone podczas następnej wizyty; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie > 1 $\log_{10}$ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml podczas ostatniej wizyty

[b] Niepowodzenia wirusologiczne zgodnie z algorytmem *TLOVR non-VF censored* (czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej z wyłączeniem niepowodzeń niewirusologicznych) (HIV-1 RNA > 50 kopii/ml)

[c] listy IAS-USA

[d] W badaniu GS-US-216-130 nie był dostępny wyjściowy fenotyp

Oporność krzyżowa

Wśród wirusologicznych niepowodzeń badania *GS-US-216-130* nie stwierdzono oporności krzyżowej z innymi inhibitorami proteazy. Informacje dotyczące badań ARTEMIS i ODIN - patrz powyższa tabela.

Wyniki badań klinicznych

Działanie przeciwwirusowe produktu REZOLSTA wynika z działania jego składnika - darunawiru. Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniach farmakokinetycznych. W tych badaniach ekspozycja na darunawir, podawany w dawce 800 mg,

wzmocniony kobicystatem w dawce 150 mg, była zbieżna z uzyskiwaną po wzmocnieniu rytonawirem w dawce 100 mg. Darunawir, jako składnik produktu REZOLSTA, jest biorównoważny z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, podawanymi jednocześnie jako oddzielne produkty (patrz punkt 5.2).

Dowody na skuteczność produktu REZOLSTA raz na dobę opierają się na analizie danych z 48 tygodni badania GS-US-216-130 u pacjentów wcześniej niepoddawanych i poddawanych terapii ART oraz dwóch badań fazy III ARTEMIS i ODIN, przeprowadzonych z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę u pacjentów, odpowiednio, wcześniej niepoddawanych i poddawanych terapii ART.

Opis badań klinicznych produktu REZOLSTA u dorosłych

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem fazy III, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR), zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1, zakwalifikowani do tego badania, podczas fazy przesiewowej mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

	GS-US-216-130		
Wyniki w Tygodniu 48.	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 18	Wszyscy badani pacjenci darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + OBR N = 313
HIV-1 RNA < 50 kopi/ml[a]	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
średnia zmiana miana HIV-1 RNA z punktu wyjścia (log_{10} kopii/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia[b]	+174	+102	+170

[a] Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

[b] Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Opis badań klinicznych darunawiru/rytonawiru u dorosłych

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania III fazy *ARTEMIS*, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1, porównującego darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę, ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). W obu ramionach zastosowano ustalony, podstawowy schemat,

składający się z fumaranu tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48. i 96. tygodnia badania *ARTEMIS*:

ARTEMIS						
	Tydzień 48.[a]			Tydzień 96.[b]		
Wyniki	darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 343	lopinawir/ rytonawir 800/200 mg na dobę N = 346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% przedział ufności różnicy)	darunawir / rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 343	lopinawir/ rytonawir 800/200 m g na dobę N = 346	Różnica pomiędzy kuracjami (95% przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii /ml[c] Wszyscy pacjenci	83,7% (287)	78,3% (271)	5,3% (-0,5; 11,2)[d]	79,0% (271)	70,8% (245)	8,2% (1,7; 14,7)[d]
Z wyjściowym HIV-RNA < 100 000	85,8% (194/226)	84,5% (191/226)	1,3% (-5,2; 7,9)[d]	80,5% (182/226)	75,2% (170/226)	5,3% (-2,3; 13,0)[d]
Z wyjściowym HIV-RNA ≥ 100 000	79,5% (93/117)	66,7% (80/120)	12,8% (1,6; 24,1)[d]	76,1% (89/117)	62,5% (75/120)	13,6% (1,9; 25,3)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+< 200	79,4% (112/141)	70,3% (104/148)	9,2% (-0,8; 19,2)[d]	78,7% (111/141)	64,9% (96/148)	13,9% (3,5; 24,2)[d]
Z wyjściową liczbą komórek CD4+≥ 200	86,6% (175/202)	84,3% (167/198)	2,3% (-4,6; 9,2)[d]	79,2% (160/202)	75,3% (149/198)	4,0% (-4,3; 12,2)[d]
mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu do początku badania (x 10^6/l)[e]	+137	+141		+171	+188	

[a] Dane z analizy z tygodnia 48.

[b] Dane z analizy z tygodnia 96.

[c] Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).

[d] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

[e] Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

Skuteczność nie gorszą od komparatora (*non inferiority*) w odpowiedzi wirologicznej na terapię darunawir/rytonawir, zdefiniowaną jako odsetek pacjentów z poziomem HIV-1 RNA w osoczu < 50 kopii/ml, wykazano (w zdefiniowanym wstępnie 12% marginesie non inferiority) zarówno dla populacji ITT (Intent-To-Treat) oraz OP (On Protocol) w analizie 48 tygodni. Te wyniki zostały potwierdzone w analizie z 96 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*. Wyniki te utrzymywały się do 192 tygodni leczenia w badaniu *ARTEMIS*.

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Badanie ***ODIN*** jest randomizowanym, otwartym badaniem III fazy, porównującym schematy leczenia darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę versus darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA > 1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz

poniższa tabela). W obu ramionach badania stosowano OBR składający się z ≥ 2 leków NRTI.

ODIN			
Tydzień 48.			
Wyniki	darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę + OBR n = 294	darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę + OBR n = 296	Różnica pomiędzy kuracjami (95% przedział ufności różnicy)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml[a]	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5)[b]
Z wyjściową wiremią HIV-1 RNA (kopii/ml)			
< 100 000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Z wyjściową liczbą komórek CD4+ (x 10^6/l)	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
≥ 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
< 100			
Z kladem HIV-1			
typu B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
typu AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
typu C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
inne[c]	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Średnia zmiana liczby komórek CD4+ z punktu wyjścia (x 10^6/l)[e]	+108	+112	-5[d] (-25; 16)

[a] Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

[b] Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

[c] Klady A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

[d] Różnica średnich

[e] Ustalenia zgodne z ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF)

Po 48 tygodniach odpowiedź wirusologiczna, definiowana jako odsetek pacjentów z wiremią HIV-1 RNA < 50 kopii/ml, po zastosowaniu leczenia darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę, okazała się nie gorsza (w predefiniowanym marginesie 12% *non-inferiority*) od schematu darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, dla obu populacji ITT i OP.

Nie należy stosować produktu REZOLSTA u pacjentów z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM), towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ < 100 x 10^6/l (patrz punkt 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kladami HIV-1 innymi niż B.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego REZOLSTA we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV-1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu biodostępności u zdrowych osób wykazano porównywalną ekspozycję na darunawir pomiędzy produktem REZOLSTA, a schematem leczenia darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę w stanie stacjonarnym i po posiłkach.
U zdrowych osób wykazano też biorównoważność pomiędzy produktem REZOLSTA, a schematem leczenia darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg, podawanymi jako osobne produkty na czczo i po posiłkach.

Wchłanianie

Darunawir
Bezwzględna biodostępność po doustnym podaniu jednorazowej dawki 600 mg samego darunawiru wynosi około 37%.

Darunawir był szybko wchłaniany po podaniu doustnym produktu REZOLSTA zdrowym ochotnikom. Maksymalne stężenie darunawiru w osoczu w obecności kobicystatu jest z reguły osiągane w ciągu 3 do 4,5 godzin. Po podaniu doustnym produktu REZOLSTA zdrowym ochotnikom maksymalne stężenia kobicystatu stwierdzano w ciągu 2 do 5 godzin od podania.

Po podaniu z posiłkiem względna biodostępność darunawiru jest o 1,7 razy większa w porównaniu z podaniem na czczo. Tabletki REZOLSTA powinny być zatem przyjmowane z pokarmem. Rodzaj pokarmu nie wpływa na ekspozycję na produkt REZOLSTA.

Dystrybucja

Darunawir
Darunawir w około 95% wiąże się z białkami osocza, głównie z kwaśną glikoproteiną α_1.
Po podaniu dożylnie objętość dystrybucji samego darunawiru wynosiła 88,1 ± 59,0 l (średnia ± SD) i ulegała zwiększeniu do 131 ± 49,9 l (średnia ± OS) w obecności rytonawiru, stosowanego w dawce 100 mg dwa razy na dobę.

Kobicystat
Kobicystat wiąże się z białkami osocza w 97 do 98%, a średnia proporcja stężeń w osoczu do krwi wynosi około 2.

Metabolizm

Darunawir
Badania *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, że darunawir jest metabolizowany przede wszystkim w procesie oksydacji. Darunawir jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP i prawie wyłącznie przez izoenzym CYP3A4. Podanie zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru, w skojarzeniu z rytonawirem (400/100 mg) wykazało, że większość aktywności promieniotwórczej w osoczu pochodziła z macierzystej substancji czynnej. W organizmie ludzkim wykryto co najmniej 3 utlenione metabolity darunawiru. Każdy wykazuje aktywność co najmniej 10-krotnie mniejszą niż darunawir w odniesieniu do szczepu dzikiego wirusa HIV.

Kobicystat
Kobicystat jest metabolizowany drogą utleniania za pośrednictwem CYP3A (głównie) i CYP2D6 (w mniejszym stopniu) i nie ulega glukuronidacji. Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego 14C, niezmieniony kobicystat w osoczu odpowiadał za 99% radioaktywności we krwi krążącej. W moczu i kale stwierdzano mniejsze stężenia metabolitów, co nie wpływało na hamujące działanie kobicystatu na CYP3A.

Eliminacja

Darunawir
Po podaniu wynoszącej 400/100 mg dawki znakowanego izotopem ^{14}C darunawiru, w skojarzeniu z rytonawirem, w kale i w moczu wykrywa się, odpowiednio, około 79,5% i 13,9% podanej dawki ^{14}C darunawiru. W niezmienionej postaci wydala się w kale i moczu, odpowiednio, 41,2% i 7,7% podanej dawki darunawiru. Okres półtrwania w fazie końcowej darunawiru wynosi około 15 godzin przy skojarzonym stosowaniu z rytonawirem.

Wewnątrznaczyniowy klirens darunawiru, podanego indywidualnie (150 mg) i w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, wynosi odpowiednio 32,8 l/h i 5,9 l/h.

Kobicystat
Po podaniu doustnym kobicystatu znakowanego ^{14}C, 86% i 8,2% dawki odzyskano, odpowiednio, w kale i w moczu. Mediana końcowego okresu półtrwania kobicystatu w osoczu po podaniu produktu REZOLSTA wynosi około 3 - 4 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież
Nie badano farmakokinetyki produktu REZOLSTA u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku
Darunawir
Dostępna jest tylko ograniczona liczba danych dla tej populacji. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n = 12, wiek ≥ i 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona liczba danych dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Kobicystat
Nie dokonano pełnej oceny farmakokinetyki kobicystatu u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat lub starszych).

Płeć
Darunawir
Analiza właściwości farmakokinetycznych wykazała nieznacznie większą ekspozycję na darunawir (16,8%) u kobiet zakażonych wirusem HIV niż u mężczyzn. Różnica ta nie ma znaczenia klinicznego.

Kobicystat
Nie wykryto istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce kobicystatu ze względu na płeć.

Zaburzenia czynności nerek
Nie badano produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Darunawir
Wyniki badania zrównoważonego odnośnie do masy z zastosowaniem znakowanego ^{14}C darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem wskazują, że około 7,7% podanej dawki darunawiru jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Chociaż nie oceniano działania darunawiru u osób z zaburzeniami czynności nerek, analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie zmieniają się istotnie u pacjentów zakażonych HIV z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30 - 60 ml/min, n = 20) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Kobicystat
Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z ciężką niewydolnością nerek, a osobami zdrowymi, co jest spójne z małym klirensem nerkowym kobicystatu.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie badano produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Darunawir
Darunawir jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. W badaniu przeprowadzonym z zastosowaniem wielokrotnych dawek darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem (600/100 mg) dwa razy na dobę wykazano, że całkowite stężenia darunawiru w osoczu u osób z łagodnymi (klasa A wg skali Child-Pugh, n = 8) i umiarkowanymi (klasa B wg skali Child-Pugh, n = 8) zaburzeniami czynności wątroby, były porównywalne ze stężeniami obserwowanymi u osób zdrowych. Jednakże, stężenia wolnej frakcji darunawiru były odpowiednio większe o około 55% (klasa A wg skali Child-Pugh) oraz 100% (klasa B wg skali Child-Pugh). Znaczenie kliniczne tego wzrostu nie jest znane. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu REZOLSTA u tych pacjentów. Wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę darunawiru nie był jeszcze badany (patrz punkty 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicystat
Kobicystat jest głównie metabolizowany i eliminowany przez wątrobę. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki kobicystatu z udziałem pacjentów niezakażonych HIV-1 z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B wg Child-Pugh). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce kobicystatu pomiędzy pacjentami z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, a osobami zdrowymi. Nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu REZOLSTA u pacjentów z lekkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań nad wpływem ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) na farmakokinetykę kobicystatu.

Równoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) wirusem zapalenia wątroby typu C
Nie było wystarczających danych farmakokinetycznych w badaniach klinicznych, by określić wpływ zakażenia WZW B i (lub) WZW C na farmakokinetykę darunawiru i kobicystatu (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Ciąża i połóg
Leczenie produktem leczniczym REZOLSTA w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących produkt leczniczy REZOLSTA w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do połogu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do połogu. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat, wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz poniżej).

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu

Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	**Drugi trymestr ciąży (n=7)**	**Trzeci trymestr ciąży (n=6)**	**Połóg (6-12 tygodni) (n=6)**
C_{max}, ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h}, ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min}, ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

Ekspozycja na kobicystat była mniejsza w czasie ciąży, co mogło prowadzić do suboptymalnego wzmocnienia właściwości farmakokinetycznych darunawiru. W czasie drugiego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min} kobicystatu były, odpowiednio, o 50%, 63% i 83% mniejsze w porównaniu z połogiem. W czasie trzeciego trymestru ciąży C_{max}, AUC_{24h} i C_{min}, były, odpowiednio, o 27%, 49% i 83% mniejsze w porównaniu z połogiem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Darunawir
Przeprowadzono badania toksyczności darunawiru na zwierzętach przy ekspozycji dochodzącej do poziomu ekspozycji klinicznej: z samym darunawirem u myszy, szczurów i psów oraz darunawirem w skojarzeniu z rytonawirem u szczurów i psów.

W badaniach toksyczności, po kilkukrotnym podaniu u myszy, szczurów i psów stwierdzone efekty leczenia darunawirem były ograniczone. U gryzoni, jako narządy docelowe działania leku, wskazano układ krwiotwórczy, układ krzepnięcia, wątrobę i gruczoł tarczowy. Zaobserwowano zmienne, ale ograniczone zmniejszenie parametrów czerwonych ciałek krwi oraz wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji.

Obserwowano zmiany w wątrobie (przerost hepatocytów, wakuolizacja, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych) i tarczycy (przerost pęcherzyków tarczycy). U szczurów stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem prowadziło do nieznacznego nasilenia wpływu na parametry krwinek czerwonych, wątroby i tarczycy oraz zwiększenia częstości występowania włóknienia wysepek trzustkowych (tylko u samców szczurów) w porównaniu z leczeniem samym darunawirem. U psów nie wykryto poważniejszych działań toksycznych, ani nie zidentyfikowano narządów docelowych po ekspozycji równej z ekspozycją kliniczną w zalecanych dawkach.

W badaniach przeprowadzonych na szczurach stwierdzono zmniejszenie liczby ciałek żółtych oraz implantacji zarodków w wypadku działań toksycznych na organizm matki. W innych przypadkach nie stwierdzono wpływu na łączenie się w pary lub płodność podczas stosowania darunawiru w dawkach do 1 000 mg/kg/dobę i przy poziomach ekspozycji poniżej (AUC 0,5-krotny) dawek zalecanych u ludzi. Przy tych samych wielkościach dawek nie obserwowano działania teratogennego podczas stosowania samego darunawiru u szczurów i królików, ani podczas stosowania z rytonawirem u myszy. Ekspozycja na lek była niższa niż zalecana w praktyce klinicznej u ludzi. W ocenie rozwoju przed- i pourodzeniowego szczurów, darunawir stosowany sam i w skojarzeniu z rytonawirem, powodował przejściowe zmniejszenie przyrostu masy ciała potomstwa przed zakończeniem ssania oraz nieznaczne opóźnienie momentu otwarcia oczu i uszu. Stosowanie darunawiru w skojarzeniu z rytonawirem powodowało, iż w 15 dniu karmienia, u mniejszej liczby potomstwa obserwowano odruch obronny, obserwowano także ograniczenie przeżywalności potomstwa w okresie laktacji. Ten efekt może wynikać z ekspozycji potomstwa na substancję czynną przenikającą do mleka i (lub) działania toksycznego na organizm matki. Po zaprzestaniu karmienia mlekiem matki nie obserwowano zaburzeń podczas stosowania darunawiru samego lub w skojarzeniu z rytonawirem. U niektórych młodych szczurów, otrzymujących darunawir do wieku 23 - 26 dni życia, obserwowano zwiększenie śmiertelności z drgawkami. Stężenie w osoczu, wątrobie i mózgu, pomiędzy 5, a 11 dniem życia, były znacząco wyższe niż u dorosłych szczurów po porównywalnych dawkach w mg/kg. Po 23 dniu życia stężenia były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów. Te zwiększone stężenia wynikały prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, z niedojrzałości układu enzymatycznego, biorącego udział w metabolizmie leków u młodych zwierząt. Nie stwierdzono wpływu na śmiertelność młodych szczurów podczas podawania darunawiru w dawkach 1 000 mg/kg (pojedyncza dawka) w 26 dniu życia, ani 500 mg/kg (powtarzalne dawki) od 23 do 50 dnia życia, a stężenia i profil toksyczności były porównywalne do obserwowanych u dorosłych szczurów.

Ze względu na niejednoznaczność danych, opisujących stopień rozwoju bariery krew-mózg u człowieka oraz enzymów wątrobowych, produkt REZOLSTA nie powinien być stosowany u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzano podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano, zależne od dawki, zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka

wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek innych nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielki związek z sytuacją u ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalanie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir, podawany jednocześnie z rytonawirem (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC), stanowiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) ekspozycji zaobserwowanych u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

Podawanie darunawiru przez 2 lata przy ekspozycji równej lub niższej od stosowanej u ludzi, u myszy i szczurów zaobserwowano zmiany w nerkach (odpowiednio nerczyca i przewlekła nefropatia postępująca).

Darunawir nie wykazywał działania mutagennego ani genotoksycznego w przeprowadzonej serii badań *in vivo* i *in vitro,* obejmujących również odwracalną mutację bakterii (test Amesa), aberracje chromosomowe ludzkich limfocytów oraz przeprowadzony *in vivo* test mikrojądrowy u myszy.

Kobicystat
Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach toksycznego wpływu na rozwój u szczurów i królików nie wykazano działań teratogennych. U szczurów występowały zmiany kostnienia w kręgosłupie i mostku po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek.

Badania *ex vivo* na królikach i *in vivo* na psach wskazują, że kobicystat, w stężeniu co najmniej 10-krotnie większym niż w przypadku ekspozycji u człowieka w zalecanej dawce dobowej 150 mg, wykazuje niewielką zdolność do wydłużania odcinka QT i może nieznacznie wydłużyć odcinek PR oraz osłabić czynność lewej komory serca.

Długoterminowe badania rakotwórczości kobicystatu u szczurów wykazały działanie rakotwórcze swoiste dla tego gatunku, uważane za nieistotne dla ludzi. Długoterminowe badania rakotwórczości u myszy nie wykazały żadnego potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna
Celuloza mikrokrystaliczna silikonowana
Krospowidon
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek
Talk
Żelaza tlenek czerwony

Żelaza tlenek czarny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
6 tygodni po otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z białego polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) zawierająca 30 tabletek, z zamknięciem polipropylenowym (PP) z zabezpieczeniem przed dziećmi.
Opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/967/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 listopada 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06.05.2019

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.