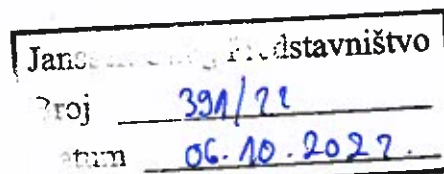


SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA



1. IME LEKA

REZOLSTA®, 800 mg/150 mg, film tablete
INN: darunavir/kobicistat



2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 800 mg darunavira (u obliku etanolata) i 150 mg kobicistata.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Ovalne film tablete, ružičaste boje sa utisnutim oznakama "800" na jednoj strani i "TG" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek REZOLSTA je indikovano, u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima, za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije (HIV-1) kod odraslih osoba i adolescenata (uzrasta 12 i više godina, čija je telesna masa najmanje 40 kg).

Upotreba leka REZOLSTA treba da se zasniva na rezultatima genotipskog testiranja (videti odeljke 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju mora započeti lekar koji ima iskustva u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Preporučeni režim doziranja odraslih osoba i adolescenata uzrasta 12 i više godina, čija je telesna masa najmanje 40 kg, je jedna tableta jednom dnevno, uz obrok.

Pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART-naïve patients)
Preporučeni režim doziranja je jedna film tableta leka REZOLSTA jednom dnevno, uz obrok.

Pacijenti koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima (engl. ART-experienced patients)
Jedna film tableta leka REZOLSTA jednom dnevno, uz obrok, može se primeniti kod pacijenata koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima, ali bez mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (engl. *darunavir resistance associated mutations*, DRV-RAM)*, i koji u plazmi imaju HIV-1 RNK < 100000 kopija/mL i broj CD4+ ćelija ≥ 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.1).

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

Kod svih drugih pacijenata koji su prethodno lečeni ART, ili kod kojih testiranje na genotip HIV-1 nije dostupno, primena leka REZOLSTA nije preporučljiva i treba primeniti drugi antiretrovirusni



režim. Za informacije o doziranju drugih antiretrovirusnih lekova, pogledajte njihov *Sažetak karakteristika leka*.

Savet u slučaju propuštenih doza

U slučaju da se doza leka REZOLSTA propusti unutar 12 sati od uobičajenog vremena uzimanja leka, pacijente treba savetovati da propisanu dozu leka REZOLSTA uzmu sa hranom što je pre moguće. Ukoliko je primećeno da je doza propuštena nakon više od 12 sati od uobičajenog vremena primene leka, propuštenu dozu ne treba uzeti, a pacijent treba da nastavi primenu leka prema uobičajenom rasporedu doziranja.

Ukoliko pacijent povratu unutar 4 sata od uzimanja leka, potrebno je da uzme novu dozu leka REZOLSTA uz obrok što je pre moguće. Ukoliko pacijent povratu nakon više od 4 sata od uzimanja leka, nema potrebe da uzima novu dozu leka REZOLSTA do narednog uobičajenog termina za uzimanje doze.

Posebne populacije

Starije osobe

Dostupni su ograničeni podaci za ovu populaciju i zato lek REZOLSTA treba oprezno primenjivati kod pacijenata starijih od 65 godina (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoje farmakokinetički podaci o primeni leka REZOLSTA kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Darunavir i kobicistat se metabolišu putem jetre. Odvojena ispitivanja darunavira/ritonavira i kobicistata ukazuju da se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim (*Child-Pugh* klasa A) ili umerenim (*Child-Pugh* klasa B) oštećenjem funkcije jetre, ipak, lek REZOLSTA treba oprezno primenjivati kod ovih pacijenata.

Nema podataka vezanih za primenu darunavira ili kobicistata kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Teško oštećenje funkcije jetre može da dovede do povećane izloženosti darunaviru i/ili kobicistatu i do pogoršanja njegovog bezbednosnog profila. Zato se lek REZOLSTA ne sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* klasa C) (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Dokazano je da kobicistat smanjuje procenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Primena leka REZOLSTA se ne sme započinjati kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 70 mL/min, ukoliko bilo koji od lekova koji se istovremeno primenjuju (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofoviridizoproksil (kao fumarat, fosfat ili sukcinat) ili adefovirdipivoksil) zahteva prilagođavanje doze na osnovu klirensa kreatinina (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

S obzirom na veoma limitiranu bubrežnu eliminaciju kobicistata i darunavira, kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega nisu potrebne posebne mere opreza ili prilagođavanje doze leka REZOLSTA. Darunavir, kobicistat ili kombinacija oba ova leka nisu ispitivani kod pacijenata koji su na dijalizi i zato se ne mogu dati preporuke koje se odnose na ove pacijente (videti odeljak 5.2).

Za više informacija, pogledati *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka REZOLSTA kod dece uzrasta od 3 do 11 godina, ili telesne mase < 40 kg, nisu ustanovljene (videti odeljke 4.4 i 5.3). Nema raspoloživih podataka. Lek REZOLSTA se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 3 godine iz bezbednosnih razloga (videti odeljke 4.4 i 5.3).

Trudnoća i postporodajni period

Terapija lekom Rezolsta tokom trudnoće, dovodi do niske izloženosti darunaviru (videti odeljke 4.4 i 5.2). Zbog toga terapiju lekom Rezolsta ne bi trebalo započinjati tokom trudnoće, a žene koje ostanu trudne dok su na terapiji lekom Rezolsta treba prevesti na odgovarajući režim (videti odeljke 4.4 i 4.6). Kao odgovarajuća terapija se može razmotriti kombinacija darunavir/ritonavir.

Način primene

Oralna primena.

Da bi se osigurala primena celokupne doze i darunavira i kobicistata, tableta se mora progutati cela. Pacijenti koji ne mogu da progutaju celu tabletu, mogu podeliti tabletu leka Rezolsta na dva dela pomoću sekača za tablete i celu dozu popiti odmah nakon deljenja.

Pacijente treba savetovati da lek REZOLSTA uzimaju unutar 30 minuta nakon završetka obroka (videti odeljke 4.4, 4.5 i 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C).

Istovremena primena sa snažnim induktorima CYP3A, kao što su dole navedeni lekovi, zbog potencijalnog gubitka terapijskog dejstva (videti odeljak 4.5):

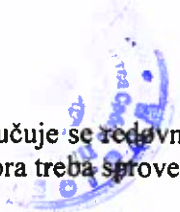
- karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- kantarion (*Hypericum perforatum*).

Istovremena primena sa lekovima kao što su dole navedeni lekovi zbog potencijalnih ozbiljnih i/ili životno ugrožavajućih neželjenih reakcija (videti odeljak 4.5):

- alfuzosin
- amjodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, hinidin, ranolazin, astemizol, terfenadin
- kolhicin, kada se koristi kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre (videti odeljak 4.5)
- rifampicin
- ergot derivati (npr. dihidroergotamin, ergometrin, ergotamin, metilergonovin)
- cisaprid
- dapoksetin
- domperidon
- naloksehol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (videti odeljak 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, oralno primenjen midazolam (za mere opreza za parenteralnu primenu midazolama, videti odeljak 4.5)
- sildenafil - kada se primenjuje za lečenje plućne arterijske hipertenzije, avanafil simvastatin, lovastatin i lomitapid (videti odeljak 4.5)
- tikagrelor

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Iako je dokazano da efektivna supresija virusa antiretrovirusnom terapijom u značajnoj meri smanjuje rizik od prenosa bolesti polnim putem, ne može se isključiti rezidualni rizik. Treba preduzeti mere opreza za sprečavanje prenosa bolesti u skladu sa nacionalnim smernicama.



Preporučuje se redovna procena virusološkog odgovora. U slučaju izostanka ili gubitka virusološkog odgovora treba sprovesti ispitivanje rezistencije.

Darunavir se pretežno vezuje za α_1 -kiselu glikoprotein. Ovo vezivanje za protein zavisi od koncentracije i ukazuje na zasićenje vezivanja. Zato se međusobno istiskivanje (kompeticija) lekova koji se sa visokim afinitetom vezuju za α_1 -kiselu glikoprotein, ne može isključiti (videti odeljak 4.5).

Pacijenti koji su prethodno lečeni antiretrovirusnim lekovima (ART-experienced patients)

Lek REZOLSTA ne treba koristiti kod prethodno lečenih pacijenata koji imaju jednu ili više DRV-RAM ili HIV-1 RNK ≥ 100000 kopija/mL ili broj CD4+ ćelija < 100 ćelija $\times 10^6/L$ (videti odeljak 4.2).

U ovoj populaciji nisu ispitivane druge kombinacije sa optimizovanim osnovnim režimom lečenja (OBR, engl. *optimised background regimen*) osim sa ≥ 2 NRTI (nukleozidni/nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, engl. *Nucleo(s)tide reverse transcriptase inhibitors*). Za pacijente sa drugim podtipovima HIV-1 osim B, dostupni su ograničeni podaci (videti odeljak 5.1).

Trudnoća

Terapija darunavir/kobicistat 800mg/150mg tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće dovela je do niskog stepena izloženosti darunaviru, sa smanjenjem od oko 90% u C_{min} vrednosti (videti odeljak 5.2). Koncentracije kobicistata se smanjuju i možda ne pružaju dovoljno pojačanje. Značajno smanjenje izloženosti darunaviru može dovesti do virološkog neuspeha i povećanog rizika za prenos HIV infekcije sa majke na dete. Zbog toga terapiju lekom Rezolsta ne bi trebalo započinjati tokom trudnoće, a žene koje ostanu trudne dok su na terapiji lekom Rezolsta treba prevesti na drugi odgovarajući terapijski režim (videti odeljke 4.2 i 4.6). Darunavir koji se primenjuje sa niskom dozom ritonavira se može uzeti kao zamena.

Starije osobe

S obzirom na to da su dostupni podaci o primeni leka REZOLSTA kod pacijenata starih 65 i više godina ograničeni, treba biti oprezan zbog povećane učestalosti smanjene funkcije jetre i istovremeno prisutnih oboljenja ili druge terapije (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Teške kožne reakcije

Tokom programa kliničkog razvoja kombinacije darunavir/ritonavir (N = 3063), teške kožne reakcije, koje mogu biti praćene povišenom telesnom temperaturom i/ili povišenim koncentracijama transaminaza, bile su prijavljene kod 0,4% pacijenata. DRESS (osip izazvan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima) i *Stevens-Johnson-ov* sindrom retko ($< 0,1\%$) su prijavljivani, a tokom postmarketinškog perioda prijavljene su toksična epidermalna nekroliza i akutni generalizovani pustulozni egzantem. Primenu leka REZOLSTA treba odmah prekinuti ukoliko se razviju znaci ili simptomi teških kožnih reakcija. Oni mogu uključivati, ali nisu ograničeni na, ozbiljan osip ili osip praćen povišenom telesnom temperaturom, opštu malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, plikove, oralne lezije, konjunktivitis, hepatitis i/ili eozinofiliju.

Osip se češće javljao kod pacijenata koji su prethodno lečeni, a koji su primali terapiju po režimima koji sadrže darunavir/ritonavir + raltegravir u poređenju sa pacijentima koji su dobijali darunavir/ritonavir bez raltegravira ili raltegravir bez darunavira/ritonavira (videti odeljak 4.8).

Alergija na sulfonamide

Darunavir sadrži sulfonamidnu funkcionalnu grupu. Lek REZOLSTA treba koristiti oprezno kod pacijenata sa poznatom alergijom na sulfonamide.



Hepatotoksičnost

Hepatitis izazvan lekovima (npr. akutni hepatitis, citolitički hepatitis) je bio prijavljen tokom terapije darunavirom/ritonavirom. Tokom programa kliničkog razvoja (N = 3063), hepatitis je bio prijavljen kod 0,5% pacijenta koji su primali kombinovanu antiretrovirusnu terapiju darunavirom/ritonavirom. Pacijenti sa već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis B ili C, imaju povećan rizik od poremećaja funkcije jetre, uključujući teške i potencijalno fatalne hepatične neželjene reakcije. U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo Vas pogledajte relevantne informacije o tim lekovima.

Pre početka terapije lekom REZOLSTA treba sprovesti odgovarajuća laboratorijska ispitivanja, a pacijente treba pratiti tokom terapije. Treba razmotriti učestalije praćenje AST/ALT kod pacijenta sa postojećim hroničnim hepatitisom, cirozom ili kod pacijenta koji su pre terapije imali povišene vrednosti transaminaza, posebno tokom prvih nekoliko meseci terapije lekom REZOLSTA.

Ukoliko postoje dokazi o novonastaloj disfunkciji jetre ili pogoršanju disfunkcije jetre (uključujući klinički značajno povećanje koncentracije enzima jetre i/ili simptome poput umora, anoreksije, mučnine, žutice, tamnog urina, osetljivosti jetre, hepatomegalije) kod pacijenta koji koriste lek REZOLSTA, treba odmah razmotriti privremeni ili trajni prekid terapije.

Pacijenti sa pratećim bolestima

Poremećaj funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost leka REZOLSTA, darunavira ili kobicistata nisu ustanovljene kod pacijenta sa teškim osnovnim oboljenjem jetre. Zato je lek REZOLSTA kontraindikovano kod pacijenta sa teškim oštećenjem jetre. Lek REZOLSTA se mora oprezno koristiti kod pacijenta sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre zbog povećanja koncentracija nevezanog darunavira u plazmi (videti odeljke 4.2, 4.3 i 5.2).

Poremećaj funkcije bubrega

Dokazano je da kobicistat smanjuje procenjeni klirens kreatinina zbog inhibicije tubularne sekrecije kreatinina. Ovo dejstvo na kreatinin u serumu koje dovodi do smanjenja procenjenog klirensa kreatinina treba uzeti u obzir kada se lek REZOLSTA primenjuje kod pacijenata kod kojih se na osnovu procenjenog klirensa kreatinina donose odluke o kliničkoj terapiji, uključujući prilagođavanje doza istovremeno primenjenih lekova. Za više informacija pogledajte *Sažetak karakteristika leka za kobicistat*.

Primenu leka REZOLSTA ne treba započinjati kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 70 mL/min ukoliko se istovremeno primenjuje sa jednim ili više lekova koji zahtevaju prilagođavanje doze na osnovu klirensa kreatinina (npr. emtricitabin, lamivudin, tenofovir dizoproksil (kao fumarat, fosfat ili suksinat) ili adefovir dipivoksil) (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Nisu potrebne posebne mere opreza ili prilagođavanja doze kod pacijenta sa oštećenjem bubrega. S obzirom na to da se darunavir i kobicistat u velikoj meri vezuju za proteine plazme, nije verovatno da bi se značajno eliminisali hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Trenutno nema odgovarajućih podataka na osnovu kojih bi se donela odluka da li je istovremena primena tenofovir dizoproksila i kobicistata udružena sa povećanim rizikom od bubrežnih neželjenih reakcija u poređenju sa režimima koji uključuju tenofovir dizoproksil bez kobicistata.

Pacijenti sa hemofilijom

Prijavljeno je pojačano krvarenje, uključujući spontane kožne hematome i hemartrozu kod pacijenta sa hemofilijom tipa A i B koji su lečeni inhibitorima proteaze HIV-a. Kod nekih pacijenta je primenjen dodatni faktor VIII. Kod više od polovine prijavljenih slučajeva, lečenje inhibitorima proteaze HIV-a je nastavljeno ili je ponovno uvedeno ukoliko je terapija prekinuta. Pretpostavlja se da

postoji uzročno posledična veza, iako mehanizam delovanja nije razjašnjen. Pacijente sa hemofilijom zato treba upozoriti na mogućnost pojačanog krvarenja.

Telesna masa i metabolički parametri

Povećanje telesne mase i koncentracije lipida i glukoze u krvi može se pojaviti tokom antiretrovirusne terapije. Takve promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide, postoji u nekim slučajevima dokaz o efektu terapije, dok za povećanje telesne mase ne postoji jak dokaz koji ga povezuje sa bilo kojom posebnom terapijom. Praćenje koncentracije lipida i glukoze u krvi treba sprovoditi u skladu sa zvaničnim smernicama za terapiju HIV infekcije. Poremećaje metabolizma lipida bi trebalo lečiti u skladu sa kliničkim zahtevima

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija multifaktorijalna (uključuje primenu kortikosteroida, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, viši indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze su posebno prijavljivani kod pacijenta sa uznapredovalom HIV bolešću i/ili kod onih koji su dugotrajno izloženi kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Pacijentima treba savetovati da potraže savet lekara ukoliko osećaju stalne tupe i povremeno jače bolove u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretanju.

Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije (IRIS)

Kod pacijenta sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART), može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i izazvati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve reakcije su obično primećene tokom prvih nedelja ili meseci nakon započinjanja KART terapije. Relevantni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija koju izaziva *Pneumocystis jirovecii* (ranije poznata kao *Pneumocystis carinii*). Bilo koji simptom zapaljenja treba proceniti i ako je potrebno uvesti terapiju. Osim toga, reaktivacija herpes simpleksa i herpes zostera je zabeležena u kliničkim studijama sa darunavirom koji je primenjivan istovremeno sa niskom dozom ritonavira.

Pojava autoimunskih poremećaja (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa) takođe se beleži prilikom imunske reaktivacije; međutim, prijavljeno vreme do nastanka je varijabilno, i ovi događaji se mogu javiti više meseci nakon početka terapije (videti odeljak 4.8).

Interakcije sa lekovima

Po život opasne i fatalne interakcije lekova prijavljivane su kod pacijenata lečenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A i P-glikoproteina (P-gp) (videti odeljak 4.5).

Lek REZOLSTA se ne sme koristiti u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekom kome je potrebno farmakokinetičko pojačanje s obzirom na to da preporuke vezane za doziranje za takve kombinacije nisu ustanovljene. Lek REZOLSTA se ne sme uzimati istovremeno sa lekovima koji sadrže ritonavir ili režimima koji sadrže ritonavir ili kobicistat.

Za razliku od ritonavira, kobicistat nije induktor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili UGT1A1. Potreban je oprez tokom prve dve nedelje terapije lekom REZOLSTA, ukoliko se prelazi sa ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača na kobicistat, posebno ukoliko su doze bilo kog od istovremeno primenjivanih lekova titrirane ili prilagođavane tokom primene ritonavira kao farmakokinetičkog pojačivača.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se upotreba leka REZOLSTA kod dece (uzrasta od 3 do 11 godina). Lek REZOLSTA se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 3 godine (videti odeljak 4.2 i 5.3).

REZOLSTA tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno može se reći da su suštinski „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

S obzirom na to da lek REZOLSTA sadrži darunavir i kobicistat, interakcije koje su identifikovane sa darunavirom (u kombinaciji sa kobicistatom ili sa niskom dozom ritonavira) ili sa kobicistatom određuju interakcije koje se mogu pojaviti sa lekom REZOLSTA. Ispitivanja interakcija sa darunavirom/kobicistatom, darunavirom/ritonavirovom i sa kobicistatom sprovedene su samo kod odraslih.

Lekovi na koje može da utiče darunavir/kobicistat

Darunavir je inhibitor CYP3A, slabi inhibitor CYP2D6 i inhibitor P-glikoproteina. Kobicistat je inhibitor CYP3A zasnovan na mehanizmu i slab inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibira transportere P-glikoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Ne očekuje se da će kobicistat inhibirati CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ili CYP2C19. Ne očekuje se da će kobicistat indukovati CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ili P-gp (MDR1).

Istovremena primena darunavira/kobicistata i lekova koji se primarno metabolišu putem CYP3A ili koji se transportuju preko P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3, može da dovede do povećane sistemske izloženosti takvim lekovima, što može da pojača ili produži njihovo terapijsko dejstvo i neželjene reakcije (videti odeljak 4.3 ili tabelu u nastavku).

Lek REZOLSTA se ne sme kombinovati sa lekovima čiji klirens u velikoj meri zavisi od CYP3A i kod kojih je povećana sistemska izloženost udružena sa ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima (mali terapijski indeks).

Istovremena primena leka REZOLSTA sa lekovima čiji aktivni metabolit(i) nastaju preko CYP3A može dovesti do smanjene koncentracije ovih aktivnih metabolita u plazmi, potencijalno dovodeći do gubitka njihovog terapijskog efekta. Ove interakcije su opisane u Tabeli interakcija ispod.

Lekovi koji utiču na izloženost darunaviru/kobicistatu

Darunavir i kobicistat se metabolišu putem enzima CYP3A. Očekuje se da lekovi koji indukuju aktivnost CYP3A povećavaju klirens darunavira i kobicistata, što dovodi do sniženih koncentracija darunavira i kobicistata u plazmi (npr. efavirenz, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, kantarion) (videti odeljak 4.3 i tabelu interakcija u nastavku).

Istovremena primena leka REZOLSTA i drugih lekova koji inhibiraju CYP3A može da smanji klirens darunavira i kobicistata i može da dovede do povećanih koncentracija darunavira i kobicistata u plazmi (npr. azolni, antimikotici kao klotrimazol). Ove interakcije su opisane u tabeli interakcija u nastavku.

Lek REZOLSTA ne treba koristiti istovremeno sa lekovima ili režimima koji uključuju ritonavir ili kobicistat. Lek REZOLSTA se ne sme uzimati u kombinaciji sa individualnim komponentama leka REZOLSTA (darunavirom ili kobicistatom). Lek REZOLSTA se ne sme uzimati u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekom kojem je potrebno farmakokinetičko pojačanje budući da preporuke za doziranje za takvu kombinaciju nisu ustanovljene.

Tabela interakcija

Očekivane interakcije između leka REZOLSTA i antiretrovirusnih i ne-antiretrovirusnih lekova su navedene u tabeli koja sledi i zasnovane su na identifikovanim interakcijama sa darunavirom/ritonaviro, darunavirom/kobicistatom i sa kobicistatom.

Interakcijski profil darunavira zavisi od toga da li se ritonavir ili kobicistat koriste kao farmakokinetički pojačivači, pa su stoga moguće različite preporuke za upotrebu darunavira sa lekovima koji se istovremeno primenjuju. U tabeli koja sledi specifično je navedeno kada se preporuke za lek REZOLSTA razlikuju od onih za darunavir pojačan niskom dozom ritonavira. Za više informacija pogledajte *Sažetak karakteristika leka* za lek PREZISTA.

U tabeli koja sledi su navedeni primeri „lek-lek“ interakcija i nije sveobuhvatna, stoga na pakovanju svakog leka koji se primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA treba pročitati informacije u vezi sa putem metabolizma, putevima interakcija, potencijalnim rizicima i određenim merama koje treba preduzeti u vezi sa istovremenom primenom.

INTERAKCIJE I PREPORUKE DOZIRANJA PRI ISTOVREMENOJ PRIMENI SA DRUGIM LEKOVIMA		
Primeri lekova prema terapijskoj grupi	Interakcija	Preporuke doziranja zaistovremenu primenu
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI KOJI DELUJU NA HIV		
Inhibitori prenosa lanca (engl. <i>strand transfer</i>) integraze		
Dolutegravir	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se da će dolutegravir uticati na farmakokinetiku leka REZOLSTA.	REZOLSTA i dolutegravir se mogu koristiti bez prilagođavanja doza.
Raltegravir	Neka klinička ispitivanja ukazuju da raltegravir može da uzrokuje umereno smanjenje koncentracija darunavira u plazmi.	Prema trenutnim podacima, efekat raltegravira na koncentracije darunavira u plazmi, nije klinički relevantan. REZOLSTA i raltegravir mogu da se primenjuju bez prilagođavanja doze.
Nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
Didanozin 400 mg jednom dnevno	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA se može primenjivati istovremeno sa didanozinom bez prilagođavanja doze. Kada se didanozin primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA, didanozin treba primeniti na prazan želudac 1 sat pre ili 2 sata posle leka REZOLSTA (koji se uzima sa hranom).
Tenofovir dizoproksil* * studija je rađena sa tenofovir dizoproksil fumaratom	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tenofovira u plazmi. (inhibicija P-glikoproteina)	REZOLSTA i tenofovir dizoproksil se mogu uzimati bez prilagođavanja doza. Praćenje funkcije bubrega može biti indicovano kada se REZOLSTA daje u kombinaciji sa tenofovir dizoproksilom, posebno kod pacijenta sa osnovnom sistemskom ili bubrežnom bolešću ili kod pacijenta koji uzimaju nefrotoksične



		lekove.
Emtricitabin/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Preporučena doza emtricitabin/tenofovir alafenamida je 200/10 mg jednom dnevno kada se primenjuju istovremeno sa lekom REZOLSTA.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Na osnovu različitih puteva eliminacije drugih NRTI, (tj. emtricitabina, lamivudina, stavudina i zidovudina) koji se primarno izlučuju putem bubrega, i abakavira čiji metabolizam nije posredovan CYP-om, ne očekuju se interakcije ovih lekova i leka REZOLSTA.	REZOLSTA se može koristiti sa ovim NRTI lekovima bez prilagođavanja doze.
Ne-nukleo(z/t)idni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će efavirenz sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primena leka REZOLSTA i efavirenta. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za darunavir pojačan ritonavirovom. Za više detalja pogledajte <i>Sažetak karakteristika leka za darunavir</i> .
Etravirin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će etravirin sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	Ne preporučuje se istovremena primena leka REZOLSTA i etravirina. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za darunavir pojačan ritonavirovom. Za više detalja pogledajte <i>Sažetak karakteristika leka za darunavir</i> .

Nevirapin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će nevirapin sniziti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi (indukcija CYP3A). Očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije nevirapina u plazmi (inhibicija CYP3A).	Ne preporučuje se istovremena primena leka REZOLSTA i nevirapina. Ova preporuka se razlikuje od preporuke za darunavir pojačan ritonavinom. Za više detalja pogledajte <i>Sažetak karakteristika leka za darunavir</i> .
Rilpivirin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije rilpivirina u plazmi. (inhibicija CYP3A)	REZOLSTA se može istovremeno primenjivati sa rilpivirinom bez prilagođavanja doze, jer se ne očekuje da će očekivano povećanje koncentracije rilpivirina biti klinički značajno.
ANTAGONIST CCR5		
Maravirok 150 mg dva puta dnevno	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije maraviroka u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Kada se uzima istovremeno sa lekom REZOLSTA preporučena doza maraviroka je 150 mg dva puta dnevno. Za više detalja pogledajte <i>Sažetak karakteristika leka za maravirok</i> .
ANTAGONISTI α1-ADRENORECEPTORA		
Alfuzosin	Na osnovu teorijskih pretpostavki, očekuje se da će REZOLSTA povećati koncentracije alfuzosina u plazmi. (CYP3A inhibicija).	Istovremena primena pojačane Rezolste sa alfuzosinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
ANESTETICI		
Alfentanil	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije alfentanila u plazmi.	Istovremena primena sa lekom REZOLSTA može zahtevati smanjenje doze alfentanila i iziskuje praćenje rizika od produžene ili odložene respiratorne depresije.
ANTACIDI		
Aluminijum/magnezijum hidroksid Kalcijum karbonat	Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.	REZOLSTA i antacidi se mogu uzimati istovremeno bez prilagođavanja doze.
ANTIANGINICI/ANTIARITMICI		
Dizopiramid Flekainid Lidokain (sistemski) Meksiletin Propafenon	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije ovih antiaritmika u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP 2D6)	Treba biti oprezan a praćenje terapijskih koncentracija, ako je dostupno, se preporučuje za ove antiaritmike kada se primenjuju istovremeno sa lekom REZOLSTA.
Amjodaron Bepriidil Dronedaron Ivabradin Hinidin Ranolazin		Istovremena primena amjodarona, bepridila, dronedarona, ivabradin, hinidina ili ranolazina i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Digoksin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije digoksina u plazmi. (inhibicija P-glikoproteina)	Preporučuje se da se inicijalno daju najniže moguće doze digoksina pacijentima koji dobijaju lek REZOLSTA. Doza digoksina se mora pažljivo titrirati kako bi se postiglo željeno kliničko dejstvo dok se procenjuje ukupno kliničko stanje ispitanika.
ANTIBIOTICI		
Klaritromicin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će klaritromicin povećati koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (inhibicija CYP3A) Koncentracije klaritromicina mogu se povećati nakon istovremene primene sa lekom REZOLSTA. (inhibicija CYP3A)	Treba biti oprezan kada se klaritromicin kombinuje sa lekom REZOLSTA. Za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega za preporučenu dozu klaritromicina treba pogledati <i>Sažetak karakteristika leka</i> za klaritromicin.
ANTIKOAGULANSI /INHIBITORI AGREGACIJE TROMBOCITA		
Apiksaban Rivaroksaban	Na osnovu teorijskih razmatranja istovremena primena leka REZOLSTA sa ovim antikoagulansima može povećati koncentracije antikoagulansa. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ne preporučuje se istovremena primena leka REZOLSTA sa direktnim oralnim antikoagulansima (DOAC) koji se metabolišu preko CYP3A4 i transportuju preko P-gp jer može dovesti do povećanog rizika od krvarenja
Dabigatran eteksilat Edoksaban	dabigatran eteksilat (150 mg): darunavir/cobicistat 800/150 mg pojedinačna doza: dabigatran PIK ↑ 164% dabigatran Cmax ↑ 164% darunavir/cobicistat 800/150 mg jednom dnevno: dabigatran PIK ↑ 88% dabigatran Cmax ↑ 99%	Preporučuje se kliničko praćenje i smanjenje doze kada se DOAC koji se transportuje preko P-gp ali se ne metaboliše preko CYP3A4, uključujući dabigatran eteksilat i edoksaban, primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA.
Tikagrelor	Na osnovu teorijskih razmatranja istovremena primena leka REZOLSTA sa tikagrelorom može povećati koncentracije tikagrelora. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina).	Istovremena primena leka REZOLSTA sa tikagrelorom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Klopidogrel	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da istovremena primena leka REZOLSTA sa klopidogrelom smanji plazma koncentracije aktivnog metabolita klopidogrela, što može smanjiti antiagregacionu aktivnost klopidogrela.	Istovremena primena leka REZOLSTA sa klopidogrelom se ne preporučuje. Preporučuje se upotreba drugih inhibitora agregacije trombocita na koje ne utiče CYP inhibicija ili indukcija

		(npr. prasugrel) (videti odeljak 4.3).
Varfarin	Na osnovu teorijskih razmatranja lek REZOLSTA može promeniti koncentracije varfarina u plazmi.	Preporučuje se praćenje internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) kada se varfarin primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA.
ANTIKONVULZIVI		
Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin	Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će ovi antikonvulzivi smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A).	Istovremena primena leka REZOLSTA i tih antikonvulziva je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Klonazepam	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da lek REZOLSTA poveća koncentraciju klonazepama (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se istovremeno upotrebljava lek REZOLSTA sa klonazepamom.
ANTIDEPRESIVI		
Biljni suplementi Kantarion	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će kantarion smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	Istovremena primena kantariona i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Paroksetin Sertralin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih antidepresiva u plazmi. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A) Međutim, prethodni podaci sa darunavirom pojačanim ritonavirom pokazali su smanjenje koncentracija tih antidepresiva u plazmi (nepoznat mehanizam); ovo poslednje bi moglo biti specifično za ritonavir.	Ukoliko ove antidepresive treba koristiti sa lekom REZOLSTA preporučuje se kliničko praćenje, a može biti potrebno prilagođavanje doze antidepresiva.
Amitriptilin Desipramin Imipramin Nortriptilin Trazodon	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih antidepresiva u plazmi. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)	
ANTIDIJABETICI		

Metformin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije metformina u plazmi. (inhibicija MATE1)	Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenta i prilagođavanje doze metformina kod pacijenata koji uzimaju lek REZOLSTA.
ANTIEMETICI		
Domperidon	Nije ispitivano.	Istovremena primena domperidona i leka REZOLSTA je kontraindikovana.
ANTIMIKOTICI		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih antimikotika u plazmi, a antimikotici mogu povećati koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (CYP3A inhibicija i/ili P-glikoproteina inhibicija)	Potreban je oprez i preporučuje se kliničko praćenje Kada je potrebna istovremena primena, dnevna doza itrakonazola ne sme prelaziti 200 mg.
Vorikonazol	Koncentracije vorikonazola mogu se povećati ili smanjiti kada se on primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA.	Vorikonazol se ne sme kombinovati sa lekom REZOLSTA osim ako se proceni da odnos koristi i rizika opravdava upotrebu vorikonazola.
LEKOVI ZA LEČENJE GIHTA		
Kolhicin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije kolhicina u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili P-glikoproteina)	Ako je potrebno lečenje lekom REZOLSTA preporučuje se da se smanji doza kolhicina ili prekine terapija kolhicinom kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega ili jetre. Kombinacija kolhicina i leka REZOLSTA je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre (videti odeljak 4.3).
ANTIMALARICI		
Artemeter/Lumefantrin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije lumefantrina u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Kombinacija leka REZOLSTA i artemetera/lumefantrina može se koristiti bez prilagođavanja doze, međutim, zbog povećane izloženosti lumefantrinu, tu kombinaciju treba koristiti oprezno.
LEKOVI ZA LEČENJE INFEKCIJA MIKOBAKTERIJAMA		
Rifampicin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će rifampicin smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	Kombinacija rifampicina i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Rifabutin Rifapentin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će ti lekovi za	Istovremena primena leka REZOLSTA sa rifabutinom i



	lečenje infekcija mikobakterijama smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	rifapentinom se ne preporučuje. Ako je kombinacija potrebna, preporučena doza rifabutina je 150 mg 3 puta nedeljno određenih dana (na primer ponedeljak-sreda-petak). Potrebno je intenzivnije praćenje neželjenih reakcija udruženih sa rifabutinom, uključujući neutropeniju i uveitis zbog očekivanog povećanja izloženosti rifabutinu. Dodatno smanjenje doze rifabutina nije ispitivano. Mora se imati na umu da doza od 150 mg dva puta nedeljno možda neće omogućiti optimalnu izloženost rifabutinu, pa stoga može dovesti do rizika od rezistencije na rifamicin i neuspeha terapije. Treba uzeti u obzir zvanične smernice za adekvatno lečenje tuberkuloze kod pacijenata inficiranih HIV-om. Ova preporuka se razlikuje u odnosu na ritonavir pojačan darunavir. Za više detalja pogledajte <i>Sažetak karakteristika leka za darunavir</i> .
--	---	--

ANTINEOPLASTICI

Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin Everolimus Irinotekan	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih antineoplastika u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Koncentracije ovih lekova mogu se povećati kada se primenjuju istovremeno sa lekom REZOLSTA potencijalno dovodeći do povećanja neželjenih događaja koji su obično udruženi sa tim lekovima. Potreban je oprez kada se neki od tih antineoplastika kombinuje sa lekom REZOLSTA. Istovremena upotreba everolimusa ili irinotekana i leka REZOLSTA se ne preporučuje.
--	--	--

ANTIPSIHOTICI/NEUROLEPTICI

Perfenazin Risperidon Tioridazin	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih neuroleptika u plazmi. (inhibicija CYP3A, CYP2D6 i/ili P-glikoproteina)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se lek REZOLSTA istovremeno primenjuje sa perfenazinom, risperidonom ili tioridazinom. Za te neuroleptike razmotrite smanjenje doze kod istovremene primene sa lekom REZOLSTA.
--	---	--



Lurasadon Pimozid Sertindol Kvetiapin		Kombinacija pimozida, lurasadona, kvetiapina ili sertindola i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
β-BLOKATORI		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih beta blokatora u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Preporučuje se kliničko praćenje kada se lek REZOLSTA istovremeno primenjuje sa beta blokatorima i treba razmotriti nižu dozu beta blokatora.
BLOKATORI KALCIJUMOVIH KANALA		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih blokatora kalcijumovih kanala u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili CYP2D6)	Preporučuje se kliničko praćenje terapijskih i neželjenih dejstava kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa lekom REZOLSTA.
KORTIKOSTEROIDI		
Kortikosteroidi koji se primarno metabolišu preko CYP3A (uključujući betametazon, budesonid, flutikazon, mometazon, prednizon, triamcinolon)	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da lek REZOLSTA poveća koncentracije ovih kortikosteroida u plazmi. (CYP3A inhibicija)	<p>Istovremena primena leka REZOLSTA i kortikosteroida (svim putevima primene) koji se metabolišu preko CYP3A mogu povećati rizik od razvoja sistemskih dejstava kortikosteroida, uključujući <i>Cushing</i>-ov sindrom i adrenalnu supresiju.</p> <p>Istovremena primena sa kortikosteroidima koji se metabolišu preko CYP3A se ne preporučuje, osim ukoliko potencijalna korist za pacijenta prevazilazi rizik, u tom slučaju kod pacijenata je potrebno pratiti pojavu sistemskih dejstava kortikosteroida.</p> <p>Treba razmotriti primenu alternativnih kortikosteroida koji su manje zavisni od CYP3A metabolizma npr. beklometazon, posebno za dugotrajnu primenu.</p>

Deksametazon (sistemski)	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će (sistemski) deksametazon smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A)	Sistemski deksametazon treba koristiti oprezno kada se kombinuje sa lekom REZOLSTA.
ANTAGONISTI RECEPTORA ZA ENDOTELIN		
Bosentan	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će bosentan smanjiti koncentracije darunavira i/ili kobicistata u plazmi. (indukcija CYP3A) Očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije bosentana u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Istovremena primena leka REZOLSTA i bosentana se ne preporučuje.
ANTIVIRUSNI LEKOVI KOJI DIREKTNO DELUJU NA VIRUS HEPATITISA C (HCV)		
NS3-4A inhibitori		
Elbasvir/grazoprevir	Pojačana Rezolsta može povećati izloženost grazopreviru. (CYP3A i OATP1B inhibicija)	Istovremena primena pojačane Rezolste sa elbasvirom/grazoprevirom je kontraindikovana. (videti odeljak 4.3)
Glekaprevir/pibrentasvir	Na osnovu teorijskih razmatranja pojačan lek REZOLSTA može povećati izloženost glekapreviru i pibrentasviru. (inhibicija P-gp, BCRP i/ili OATP1B1/3)	Ne preporučuje se istovremena primena pojačanog leka REZOLSTA sa glekaprevirom/pibrentasvirom.
INHIBITORI HMG CO-A REDUKTAZE		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Atorvastatin (10 mg jednom dnevno): atorvastatin PIK ↑ 290% atorvastatin C _{max} ↑ 319% atorvastatin C _{min} ND Rosuvastatin (10 mg jednom dnevno): rosuvastatin PIK ↑ 93% rosuvastatin C _{max} ↑ 277% rosuvastatin C _{min} ND Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, lovastatina i simvastatina u plazmi. (inhibicija CYP3A i/ili transporta)	Istovremena primena inhibitora HMG CoA reduktaze i leka REZOLSTA može povećati koncentracije leka za snižavanje lipida u plazmi, što može dovesti do neželjenih događaja kao što je miopatija. Kada je poželjna primena inhibitora HMG CoA reduktaze i leka REZOLSTA, preporučuje se da se terapija započne najnižom dozom i titrira ka višoj dozi sve dok se ne postigne željeno kliničkog dejstvo uz istovremeno praćenje bezbednosti.
Lovastatin Simvastatin		Istovremena primena leka REZOLSTA sa lovastatinom i simvastatinom je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
DRUGI LEKOVI KOJI MODIFIKUJU LIPIDE		



Lomitapid

Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA da poveća izloženost lomitapidu prilikom istovremene primene. (inhibicija CYP3A)

Istovremena primena je kontraindikovana (pogledati odeljak 4.3)

ANTAGONISTI H₂-RECEPTORA

Cimetidin
Famotidin
Nizatidin
Ranitidin

Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.

REZOLSTA se može istovremeno primenjivati sa antagonistima H₂-receptora bez prilagođavanja doze.

IMUNOSUPRESIVI

Ciklosporin
Sirolimus
Takrolimus

Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije ovih imunosupresiva u plazmi. (inhibicija CYP3A)

Kod istovremene primene, mora se pratiti terapijsko dejstvo imunosupresivnog leka.

Everolimus

Istovremena primena everolimusa i leka REZOLSTA se ne preporučuje.

INHALACIONI BETA AGONISTI

Salmeterol

Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije salmeterola u plazmi. (inhibicija CYP3A)

Ne preporučuje se istovremena primena salmeterola i leka REZOLSTA. Kombinacija može dovesti do povećanog rizika od kardiovaskularnog neželjenog događaja sa salmeterolom, uključujući produženje QT intervala, palpitacije i sinusnu tahikardiju.

NARKOTIČKI ANALGETICI / LEČENJE ZAVISNOSTI OD OPIOIDA

Buprenorfin/nalokson

Na osnovu teorijskih razmatranja lek REZOLSTA može povećati koncentracije buprenorfina i/ili norbuprenorfina u plazmi.

Prilagođavanje doze buprenorfina možda neće biti potrebno kada se primenjuje istovremeno sa lekom REZOLSTA ali se preporučuje pažljivo kliničko praćenje znakova toksičnosti opioida.

Metadon

Na osnovu teorijskih razmatranja lek REZOLSTA može povećati koncentracije metadona u plazmi.

Kod darunavira pojačanog ritonavirirom, zapaženo je malo smanjenje koncentracije metadona u plazmi. Za više detalja pogledajte *Sažetak karakteristika leka za darunavir*.

Ne očekuje se prilagođavanje doze metadona kada se započinje istovremena primena sa lekom REZOLSTA. Preporučuje se kliničko praćenje, s obzirom na to da će kod nekih pacijenata možda biti potrebno prilagođavanje terapije održavanja.

Fentanil
Oksikodon
Tramadol

Na osnovu teorijskih razmatranja lek REZOLSTA može povećati plazma koncentracije ovih analgetika. (inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A)

Preporučeno je kliničko praćenje kada se REZOLSTA istovremeno primenjuje sa tim analgeticima.

KONTRACEPTIVI NA BAZI ESTROGENA

drospirenon (3 mg jednom dnevno)	drospirenon PIK ↑ 58% drospirenon C _{max} ↑ 15% drospirenon C _{min} ND	Alternativne ili dodatne mere kontracepcije se preporučuju kada se kontraceptivi na bazi estrogena primenjuju istovremeno sa lekom REZOLSTA. Pacijente koji koriste estrogene kao hormonsku terapiju potrebno je klinički pratiti na znake nedostatka estrogena. Kada se lek REZOLSTA primenjuje istovremeno sa lekovima koji sadrže drospirenon, preporučuje se kliničko praćenje zbog potencijane hiperkalemije.
Etinilestradiol (0.02 mg jednom dnevno)	etinilestradiol PIK ↓ 30% etinilestradiol C _{max} ↓ 14% etinilestradiol C _{min} ND	
Noretindron	Na osnovu teorijskih razmatranja lek REZOLSTA može da promeni koncentraciju noretindrona u plazmi. (inhibicija CYP3A, indukcija UGT/SULT)	

OPIOIDNI ANTAGONISTI

Naloksegol	Nije ispitivano.	Istovremena primena leka REZOLSTA i naloksegola je kontraindikovana.
------------	------------------	--

INHIBITORI FOSFODIESTERAZE TIP 5 (PDE-5)

Za lečenje erektilne disfunkcije Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih inhibitora PDE-5 u plazmi. (inhibicija CYP3A)	Istovremena primena inhibitora PDE-5 za lečenje erektilne disfunkcije sa lekom REZOLSTA mora da se sprovodi oprezno. Ako je istovremena primena leka REZOLSTA indikovana sa sildenafilom, vardenafilom ili tadalafilom, tada se preporučuju sledeće doze: pojedinačna doza sildenafilu koja ne prelazi 25 mg tokom 48 sati, pojedinačna doza vardenafila koja ne prelazi 2,5 mg tokom 72 sata ili pojedinačna doza tadalafila koja ne prelazi 10 mg tokom 72 sata. Kombinacija avanafila i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
Avanafil		

<p>Za lečenje plućne arterijske hipertenzije</p> <p>Sildenafil Tadalafil</p>	<p>Na osnovu teorijskih razmatranja očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije tih inhibitora PDE-5 u plazmi. (inhibicija CYP3A)</p>	<p>Nije ustanovljena bezbedna i efikasna doza sildenafilu za lečenje plućne arterijske hipertenzije pri istovremenoj primeni leka REZOLSTA. Povećana je mogućnost javljanja neželjenih događaja udruženih sa sildenafilom (uključujući poremećaje vida, hipotenziju, produženu erekciju i sinkopu). Zato je istovremena primena leka REZOLSTA i sildenafilu kada se primenjuje za lečenje plućne arterijske hipertenzije kontraindikovana (videti odeljak 4.3).</p> <p>Ne preporučuje se istovremena primena tadalafilu za lečenje plućne arterijske hipertenzije i leka REZOLSTA.</p>
<p>INHIBITORI PROTONSKE PUMPE</p>		
<p>Dekslanzoprazol Esomeprazol Lanzoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol</p>	<p>Na osnovu teorijskih razmatranja, ne očekuje se mehanistička interakcija.</p>	<p>Lek REZOLSTA se može istovremeno primenjivati sa inhibitorima protonske pumpe bez prilagođavanja doze.</p>
<p>SEDATIVI/HIPNOTICI</p>		
<p>Buspiron Klorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteralni) Zolpidem</p>	<p>Na osnovu teorijskih razmatranja, očekuje se da će lek REZOLSTA povećati koncentracije ovih sedativa/hipnotika u plazmi. (inhibicija CYP3A)</p>	<p>Preporučuje se kliničko praćenje kada se lek REZOLSTA primenjuje istovremeno sa ovim sedativima/hipnoticima i treba razmotriti nižu dozu sedativa/hipnotika.</p> <p>Potreban je oprez prilikom istovremene primene leka REZOLSTA i parenteralnog midazolama.</p> <p>Ukoliko se lek REZOLSTA primenjuje istovremeno sa parenteralnim midazolamom, primenu treba uraditi u jedinici intenzivne nege ili u sličnim okolnostima koje omogućavaju pažljivo kliničko praćenje i odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje u slučaju respiratorne depresije i/ili produžene sedacije. Prilagođavanje doze midazolama treba razmotriti, posebno ukoliko se primenjuje više doza midazolama.</p>

Midazolam (oralni) Triazolam		Istovremena primena oralnog midazolama ili triazolama i leka REZOLSTA je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).
TERAPIJA PRERANE EJAKULACIJE		
Dapoksetin	Nije ispitivano.	Istovremena primena leka REZOLSTA i dapoksetina je kontraindikovana.
UROLOŠKI LEKOVI		
Fesoterodin Solifenacin	Nije ispitivano.	Primenjivati uz oprez. Pratiti pojavu neželjenih reakcija na fesoterodin ili solifenacin, može biti neophodno smanjenje doze fesoterodina ili solifenacina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedena odgovarajuća i dobro kontrolisana ispitivanja sa darunavirom ili kobicistatom kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna štetna dejstva vezana za trudnoću, embrio/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Terapija darunavir/kobicistat 800mg/150mg tokom trudnoće dovodi do niskog stepena izloženosti darunaviru (videti odeljak 5.2), koji može dovesti do neuspeha lečenja i povećanog rizika za prenos HIV infekcije na dete. Terapiju lekom Rezolsta ne bi trebalo počinjati tokom trudnoće, a žene koje ostanu trudne dok su na terapiji lekom Rezolsta treba prevesti na drugi odgovarajući režim (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Dojenje

Nije poznato da li se darunavir ili kobicistat izlučuju u humano mleko. Ispitivanja na pacovima su pokazala da se darunavir izlučuje u mleko i u visokim koncentracijama (1000 mg/kg/dan) što je uzrokovalo toksičnost. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se kobicistat izlučuje u mleko. Majke koje primaju lek REZOLSTA treba uputiti da ni u kom slučaju ne doje zbog mogućeg prenošenja virusa HIV-a i zbog mogućih neželjenih reakcija kod odojčadi.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju darunavira ili kobicistata na fertilitet kod ljudi. Nije bilo uticaja na parenje ili fertilitet kod životinja (videti odeljak 5.3). Na osnovu studija na životinjama, ne očekuje se dejstvo leka REZOLSTA na parenje ili plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek REZOLSTA može imati neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Vrtoglavica je prijavljena kod nekih pacijenta tokom terapije režimima koji su sadržali darunavir primenjen istovremeno sa kobicistatom, što treba imati na umu kada se procenjuje sposobnost pacijenta da upravlja vozilima ili rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva



Sažetak bezbednosnog profila

Sveukupan bezbednosni profil leka REZOLSTA zasniva se na dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja darunavira pojačanog bilo kobicistatom bilo ritonavikom, iz kliničkih ispitivanja sa kobicistatom kao i na postmarketinškim podacima za darunavir/ritonavir.

S obzirom na to da lek REZOLSTA sadrži darunavir i kobicistat, mogu se očekivati neželjene reakcije udružene sa svakom od individualnih komponenti.

Najčešće neželjene reakcije prijavljivane u sveukupnim podacima III faze kliničkog ispitivanja GS-US-216-130 i REZOLSTA grupi III faze kliničkog ispitivanja TMC114FD2HTX3001 bile su dijareja (23%), mučnina (17%), osip (13%) i glavobolja (10%). Ozbiljne neželjene reakcije bile su dijabetes melitus, preosetljivost (na lek), sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije, osip, Stevens-Johnson-ov sindrom i povraćanje. Sve ove ozbiljne neželjene reakcije na lek javile su se kod jednog (0,1%) ispitanika osim osipa kod 4 (0,6%) ispitanika.

Najčešće neželjene reakcije prijavljene tokom programa kliničkog razvoja darunavira/ritonavira i spontano prijavljene su dijareja, mučnina, osip, glavobolja i povraćanje. Najčešće ozbiljne neželjene reakcije su akutna bubrežna insuficijencija, infarkt miokarda, sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije, trombocitopenija, osteonekroza, dijareja, hepatitis i pireksija.

Tokom 96-nedeljne analize, bezbednosni profil darunavira/ritonavira od 800/100 mg jednom dnevno kod prethodno nelečenih ispitanika je bio sličan profilu darunavira/ritonavira od 600/100 mg dva puta dnevno kod prethodno lečenih ispitanika, osim mučnine koja je češće zabeležena kod prethodno nelečenih ispitanika. Radilo se o mučnini blagog intenziteta.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i kategoriji učestalosti. U okviru svake kategorije učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti. Neželjene reakcije su prema učestalosti definisane na sledeći način: veoma često (> 1/10), često (> 1/100 do < 1/10), povremeno (> 1/1000 do < 1/100), retko (> 1/10 000 do < 1/1000) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjene reakcije sa darunavikom/kobicistatom kod odraslih pacijenta

MedDRA klasifikacija sistema organa Kategorija učestalosti	Neželjena reakcija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	
često	preosetljivost (na lek)
povremeno	sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	
često	anoreksija, hiperholesterolemija, hipertrigliceridemija
nepoznate učestalosti	dijabetes melitus, dislipidemija, hiperglikemija, hiperlipidemija
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	
često	abnormalni snovi
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	
veoma često	glavobolja
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	

veoma često	dijareja, mučnina
često	povraćanje, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija, flatulencija
povremeno	akutni pankreatitis, povišeni enzimi pankreasa
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	
često	Povišena koncentracije enzima jetre
povremeno	hepatitis*, citolitički hepatitis*
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
veoma često	osip (uključujući makularni, makulopapularni, papularni, eritematozni, pruritički osip, generalizovani osip i alergijski dermatitis)
često	pruritus
povremeno	Stevens-Johnson-ov sindrom [#] , angioedem, urtikarija
retko	reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima*
nepoznate učestalosti	toksična epidermalna nekroliza*, akutna generalizovana egzantematозна pustuloza*
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	
često	mialgija,
povremeno	osteonekroza*
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>	
povremeno	ginekomastija*
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	
često	umor, astenija
<i>Ispitivanja</i>	
često	povišena koncentracija kreatinin u krvi

* Ove neželjene reakcije nisu bile prijavljivane tokom iskustva iz kliničkih studija sa darunavirom/kobicistatom ali su zabeležene pri terapiji sa darunavirom/ritonavirovom pa se takođe mogu očekivati sa darunavirom/kobicistatom.

[#] Kada se uzmu u obzir klinička ispitivanja DRV/COBI/emtricitabin/tenofovir alafenamid, Stevens-Johnson-ov sindrom se javljao retko (kod 1 od 2551 ispitanika) što je odgovara DRV/rtv koliničkom ispitivanju (videti Teške kožne reakcije u odeljku 4.4).

Opis odabranih neželjena reakcija

Osip

U kliničkim ispitivanjima sa darunavirom/ritonavirovom i darunavirom/kobicistatom, osip je bio uglavnom blag do umeren, a često se javljao tokom prve četiri nedelje terapije i nestajao je u nastavku doziranja (videti odeljak 4.4). U sveukupnim podacima ispitivanja jedne grupe u kojoj je darunavir od 800 mg jednom dnevno ispitivan u kombinaciji sa kobicistatom od 150 mg jednom dnevno i drugim antretrovirusnim lekovima, i jedne grupe u kojoj je REZOLSTA 800/150 mg jednom dnevno primenjena sa drugim antretrovirusnim lekovima, pokazuju da je 1,9% pacijenta prekinulo terapiju zbog osipa.

Metabolički parametri



Telesna masa i koncentracije lipida i glukoze u krvi se mogu povećati tokom antiretrovirusne terapije (videti odeljak 4.4).

Mišićno-koštani poremećaji

Povišene koncentracije kreatin fosfokinaze (CPK), mialgija, miozitis i retko rabdomioliza bili su prijavljivani pri upotrebi inhibitora proteaze HIV-a, posebno u kombinaciji sa NRTI.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, posebno kod pacijenata sa opšte poznatim faktorima rizika, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji (KART). Učestalost osteonekroze nije poznata (videti odeljak 4.4).

Sindrom inflamatorne imunske rekonstitucije

Kod pacijenta inficiranih HIV-om sa teškom imunodeficijencijom u vreme započinjanja kombinovane antiretrovirusne terapije (KART) može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe su bila prijavljena autoimunska oboljenja (kao što je Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); ipak, prijavljeno vreme do nastanka je varijabilno, i ovi događaji mogu da se jave i više meseci posle početka terapije (videti odeljak 4.4).

Krvarenje kod pacijenata sa hemofilijom

Prijavljeno je pojačano spontano krvarenje kod pacijenata sa hemofilijom koji primaju antiretrovirusne inhibitore proteaze (videti odeljak 4.4).

Smanjenje procenjenog klirensa kreatinina

Pokazano je da kobicistat smanjuje procenjeni klirens kreatinina kao posledica inhibicije bubrežne tubularne sekrecije kreatinina. Povećanje koncentracije kreatinina u serumu zbog inhibitornog dejstva kobicistata generalno ne prelazi 0,4 mg/dL.

Dejstvo kobicistata na kreatinin u serumu ispitivano je u jednom kliničkom ispitivanju faze I kod ispitanika sa normalnom funkcijom bubrega (eGFR \geq 80 mL/min, n = 12), kao i kod blagog do umerenog oštećenja bubrega (eGFR:50-79 mL/min, n = 18). Promena procenjene brzine glomerularne filtracije izračunata prema Cockcroft-Gaultovoj metodi (eGFR_{CG}) u odnosu na početnu bila je uočena u roku od 7 dana nakon početka terapije kobicistatom od 150 mg među ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega (-9,9 \pm 13,1 mL/min) i sa blagim do umerenim oštećenjem bubrega (-11,9 \pm 7,0 mL/min). Ova smanjenja eGFR_{CG} bila su reverzibilna nakon prekida primene kobicistata i nisu uticala na stvarnu brzinu glomerularne filtracije, što je određeno klirensom probnog leka ioheksola.

U kliničkom ispitivanju faze III sa jednom grupom (GS-US-216-130), zabeležen je pad eGFR_{CG} u 2. nedelji, koji je ostao stabilan do 48. nedelje. Srednja vrednost promene eGFR_{CG} u odnosu na početnu bila je - 9,6 mL/min u 2. nedelji, i -9,6 mL/min u 48. nedelji. U kliničkom ispitivanju REZOLSTA grupe II faze ispitivanja TMC114FD2HTX3001, srednja vrednost promene eGFR_{CG} u odnosu na početnu bila je -11,1 mL/min u 48. nedelji i srednja vrednost promene eGFR_{cystatin c} u odnosu na početnu bila je +2.9 mL/min/1.73 m² u 48. nedelji.

Za više informacija, pročitajte *Sažetak karakteristika leka* za kobicistat.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost komponenti leka REZOLSTA je procenjivana kod adolescenata uzrasta 12 do manje od 18 godina, čija je telesna masa najmanje 40 mg, u kliničkom ispitivanju GS-US-216-0128 (pacijenti su bili prethodno lečeni, virološki suprimirani, N = 7). Analize bezbednosnih podataka iz ovog ispitivanja sprovedenog kod adolescentnih ispitanika nisu ukazale na nove bezbednosne probleme u odnosu na poznati bezbednosni profil daronavira i kobicistata kod odraslih ispitanika.

Druge posebne populacije



Pacijenti istovremeno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Informacije o primeni leka REZOLSTA kod pacijenata koji su istovremeno inficirani virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C su ograničene. Od 1968 prethodno lečenih pacijenata, koji su dobijali darunavir istovremeno sa ritonavirovom 600/100 mg dva puta dnevno, 236 pacijenata bilo je istovremeno inficirano hepatitisom B ili C. Kod pacijenata sa takvom koinfekcijom postojala je veća verovatnoća da će vrednosti transaminaza jetre na početku terapije ili tokom terapije biti povišene nego kod pacijenata bez hroničnog virusnog hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa akutnim predoziranjem kod ljudi lekom REZOLSTA ili darunavirom u kombinaciji sa kobicistatom je ograničeno. Pojedinačne doze do 3200 mg darunavira u obliku oralnog rastvora i do 1600 mg darunavira u obliku tableta u kombinaciji sa ritonavirovom primenjivane su kod zdravih dobrovoljaca bez neželjenih simptomatskih dejstava.

Ne postoji specifičan antidot za predoziranje lekom REZOLSTA. Lečenje predoziranja lekom REZOLSTA sastoji se od opštih suportivnih mera koje uključuju praćenje vitalnih znakova i posmatranje kliničkog statusa pacijenta.

S obzirom na to da se darunavir i kobicistat u velikoj meri vezuju za proteine, nije verovatno da bi dijaliza bila korisna za značajniju eliminaciju aktivnih supstanci.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistemsku primenu, antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije
ATC kod: J05AR14

Mehanizam dejstva

Darunavir je inhibitor dimerizacije i katalitičke aktivnosti HIV-1 proteaze (KD od $4,5 \times 10^{-12}M$). On selektivno inhibira cepanje HIV-om kodiranih Gag-Pol poliproteina u ćelijama inficiranim virusom, sprečavajući na taj način formiranje zrelih infektivnih virusnih čestica.

Kobicistat je inhibitor citohroma P450 podgrupe CYP3A zasnovan na mehanizmu. Inhibicija kobicistatom CYP3A posredovanog metabolizma, povećava sistemsku izloženost supstratima

CYP3A, kao što je darunavir, gde je bioraspoloživost ograničena i poluvreme eliminacije kraće zbog CYP3A zavisnog metabolizma.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Darunavir pokazuje aktivnost protiv laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-1 i laboratorijskih sojeva HIV-2 u akutno inficiranim linijama T-ćelija, humanim mononuklearnim ćelijama iz periferne krvi i humanim monocitima/makrofagima sa medijanom vrednosti EC₅₀ u rasponu od 1,2 do 8,5 nanoM (0,7 do 5,0 nanogram/mL). Darunavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv širokog panela HIV-1 grupe M (A, B, C, D, E, F, G) i grupe O primarnih izolata, sa EC₅₀ vrednostima u rasponu od < 0,1 do 4,3 nanoM. Te vrednosti EC₅₀ prilično su ispod 50% raspona koncentracija ćelijske toksičnosti od 87 mikroM do >100 mikroM.

Kobicistat nema detektabilnu antivirusnu aktivnost protiv HIV-1 i ne antagonizuje antivirusno dejstvo darunavira.

Rezistencija

In vitro, selekcija virusa rezistentnog na darunavir iz divljeg tipa HIV-1 je trajala dugo (> 3 godine). Odabrani virusi nisu mogli da rastu u prisustvu darunavira u koncentracijama iznad 400 nanoM. Virusi odabrani pod ovim uslovima, koji su pokazivali smanjenu osetljivost na darunavir, (raspon: 23-50 puta) imali su 2 do 4 supstitucije aminokiselina u genu proteaze. Smanjena osetljivost virusa koja nastaje na darunavir u eksperimentu selekcije, ne može se objasniti nastankom ovih mutacija proteaza.

Profil rezistencije leka REZOLSTA je povezan je sa darunavirom. Kobicistat nema afiniteta za bilo koju mutaciju za rezistenciju HIV-a zbog nedostatka antivirusne aktivnosti. Profil rezistencije leka REZOLSTA potvrđuju dva klinička ispitivanja faze III koja su sprovedena sa darunavirom/ritonavikom kod pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni (ARTEMIS) i kod pacijenata koji su prethodno lečeni (ODIN) i analizom podataka nakon 48 nedelja iz ispitivanja GS-US-216-130 za pacijente koji prethodno nisu bili lečeni i pacijente koji su prethodno lečeni.

Niske stope razvoja rezistentnog HIV-1 virusa bile su zapažene kod pacijenata koji prethodno nisu primali ART, a koji su prvi put primali lek REZOLSTA ili darunavir/ritonavir 800mg/100 mg jednom dnevno, u kombinaciji sa drugom ART, i kod pacijenata koji su prethodno primali sa ART bez pojave mutacija udruženih sa rezistencijom (*eng. resistance-associated mutations*, RAM) na darunavir, koji su primali lek REZOLSTA ili darunavir/ritonavir 800mg/100 mg jednom dnevno u kombinaciji sa drugom ART. Tabela u nastavku, pokazuje razvoj mutacija HIV-1 proteaza i gubitak osetljivosti na inhibitore proteaza HIV-a (*eng. protease inhibitors*, PIs) kod virusoloških neuspeha u krajnjoj tački studija GS-US-216-130, ARTEMIS i ODIN.

	GS-US-216-130 ^a		ARTEMIS ^b	ODIN ^b	
	Prethodno ne lečeni, darunavir/kobicistat 800mg/150 mg jednom dnevno N = 295	Prethodno lečeni, darunavir/kobicistat, 800mg/150 mg jednom dnevno N = 18	Prethodno ne lečeni, darunavir/kobicistat 800mg/100 mg jednom dnevno N = 343	Prethodno lečeni, darunavir/kobicistat 800mg/100 mg jednom dnevno N = 294	Prethodno lečeni, darunavir/kobicistat 600mg/100 mg dva puta dnevno N = 296
Broj ispitanika sa virusološkim neuspehom i podacima o genotipu koji su razvili mutacije ^c u krajnjoj tački ispitivanja, n/N					
Primarne (glavne) mutacije za rezistenciju na inhibitore proteaze	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42

ART-RAMs	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Broj ispitanika sa virusološkim neuspelom i podacima o fenotipu koji pokazuju gubitak osetljivosti na IP u krajnjoj tački ispitivanja u poređenju sa onim na početku ^d , n/N					
inhibitori proteaze HIV-a					
darunavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanavir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indinavir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinavir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakvinavir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
tipranavir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^aVirusološki neuspesi odabrani za ispitivanje rezistencije bili su definisani kao: nikada nije došlo do supresije: HIV-1 RNK < 1 log₁₀ smanjenje u odnosu na početnu vrednost i ≥ 50 kopija/mL u 8. nedelji, potvrđeno pri sledećoj poseti; povratak: HIV-1 RNK < 50 kopija/mL nakon čega je potvrđena HIV-1 RNK > 400 kopija/mL ili potvrđen porast > 1 log₁₀ HIV-1 RNK u odnosu na nadir; prekidi sa HIV-1 RNK ≥ 400 kopija/mL pri poslednjoj poseti

^bVirusološki neuspesi zasnovani na TLOVR ne-VF cenzorisanim algoritmu (HIV-1 RNK > 50 kopija/mL)

^cIAS-USA liste

^dU GS-US-216-130 fenotip na početku nije bio dostupan

Unakrsna rezistencija

Kod virusoloških neuspeha u studiji GS-US-216-130 nije zabeležena unakrsna rezistencija sa drugim inhibitorima proteaza HIV-a. Za podatke iz ARTEMIS i ODIN studija pogledajte gornju tabelu.

Klinički rezultati

Darunavir je komponenta leka REZOLSTA koja izaziva antiretrovirusno dejstvo. Aktivnost kobicistata kao farmakokinetičkog pojačivača za darunavir dokazana je u farmakokinetičkim studijama. U tim farmakokinetičkim studijama, izloženost darunaviru od 800 mg pojačanom kobicistatom od 150 mg bila je konzistentna sa onom koja je zabeležena pri pojačavanju sa ritonavinom od 100 mg. Darunavir je kao komponenta leka REZOLSTA bioekvivalentan darunaviru od 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa kobicistatom od 150 mg jednom dnevno koji su primenjivani istovremeno kao pojedinačni lekovi (videti odeljak 5.2).

Dokaz o efikasnosti leka REZOLSTA koji se primenjuje jednom dnevno, zasniva se na analizi podataka iz ispitivanja GS-US-216-130 u trajanju 48 nedelja, kod pacijenata koji prethodno nisu primali ART i pacijenata koji su ranije već primali ART, ispitivanja TMC114FD2HTX3001 kod pacijenata koji prethodno nisu primali ART i dva ispitivanja faze III ARTEMIS i ODIN koje su sprovedene sa darunavir/ritonavir u dozi od 800mg/100 mg primenjivanog jednom dnevno kod pacijenata koji prethodno nisu primali ART, odnosno pacijenata koji su primali ART.

Opis kliničkih ispitivanja leka REZOLSTA kod odraslih

Efikasnost darunavira od 800 mg jednom dnevno primenjenog istovremeno sa 150 mg kobicistata jednom dnevno kod pacijenata koji nisu prethodno dobijali ART i pacijenata koji su dobijali ART

GS-US-216-130 je otvoreno kliničko ispitivanje faze III sa jednom grupom u kojoj je procenjivana farmakokinetika, bezbednost, podnošljivost i efikasnost darunavira sa kobicistatom kod 313 HIV-1 inficiranih odraslih pacijenata (295 prethodno nelečenih i 18 prethodno lečenih). Ovi pacijenti su primali darunavir od 800 mg jednom dnevno u kombinaciji sa kobicistatom od 150 mg jednom

dnevno i optimizovan osnovni terapijski režim (OOR) po izboru ispitivača koji se sastojao od 2 aktivna NRTI.

Pacijenti inficirani HIV-1 koji su bili podobni za uključivanje u ovo kliničko ispitivanje su na skriningu imali genotip koji nije pokazivao RAM na darunavir i HIV-1 RNK ≥ 1000 kopija/mL u plazmi. Sledeća tabela pokazuje podatke o efikasnosti iz analize nakon 48 nedelja iz GS-US-216-130 ispitivanja:

Ishodi u 48. nedelji	GS-US-216-130		
	Prethodno nisu lečeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OOR N = 295	Prethodno lečeni darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OOR N = 18	Svi ispitanici darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno + OOR N = 313
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)
Srednja vrednost HIV-1 RNK log promene u odnosu na početnu (log ₁₀ kopija/mL)	-3,01	-2,39	-2,97
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početnu ^b	+174	+102	+170

^a Imputacije prema TLOVR algoritmu

^b Prenesena imputacija poslednje opservacije (engl. *Last Observation Carried Forward imputation*)

Efikasnost darunavir/kobicistat fiksne kombinacije 800mg/150 mg jednom dnevno kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antiretrovirusnom terapijom

TMC114FD2HTX3001 je randomizovano, aktivno kontrolisano, dvostruko slepo, ispitivanje faze III za procenu efikasnosti i bezbednosti kombinacije darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamida u odnosu na fiksnu kombinaciju darunavir/kobicistata sa emtricitabin/tenofovir disoproksil fumaratom. U grupi koja je primala fiksnu kombinaciju darunavir/kobicistata, lečeno je 363 odrasla pacijenta inficirana virusom HIV-1, koji prethodno nisu bili lečeni.

Pacijenti inficirani virusom HIV-1 koji su ispunjavali uslove za ovo ispitivanje imali su u plazmi HIV-1 RNK $\geq 1,000$ kopija/mL. Tabela u nastavku pokazuje podatke o efikasnosti nakon 48 nedelja ispitivanja TMC114FD2HTX3001 u grupi darunavir/kobicistat:

	TMC114FD2HTX3001 (darunavir/kobicistat grupa)
Ishod u 48. nedelji	Prethodno nelečeni pacijenti koji su primali darunavir/kobicistat 800mg/150 mg jednom dnevno + emtricitabin/tenofovir disoproksil fumarat N = 363
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL ^a	321 (88.4%)
Virološki neuspeh ^a	12 (3.3%)
Bez podataka o virološkom odgovoru tokom 48 nedelja ^a	30 (8.3%)
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početnu ^b	+173.8

^a vrednosti dodeljene prema Snapshot algoritmu

^b pacijentima koji nisu završili lečenje dodeljen je neuspeh lečenja: pacijentima koji su prerano prekinuli terapiju dodeljuje se vrednost promene jednaka 0



Opis kliničkih ispitivanja darunavira/ritonavira kod odraslih

Efikasnost darunavira od 800 mg jednom dnevno primenjenog istovremeno sa 100 mg ritonavira jednom dnevno kod pacijenata koji nisu dobijali ART (ART-naïve patients)

Dokaz efikasnosti darunavira/ritonavira 800/100 mg jednom dnevno zasniva se na analizi podataka dobijenih nakon 192 nedelje randomizovanog, kontrolisanog, otvorenog kliničkog ispitivanja faze III pod nazivom ARTEMIS, sprovedene kod pacijenata inficiranih HIV-1 prethodno nelečenih ART-om, u kojoj je poređen darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno i kombinacija lopinavir/ritonavir 800/200 mg na dan (primenjena dva puta dnevno ili jednom dnevno). U obe grupe primenjivan je fiksni osnovni režim koji se sastojao od tenofovir dizoproksil fumarata 300 mg jednom dnevno i emtricitabina 200 mg jednom dnevno.

Sledeća tabela pokazuje podatke analize efikasnosti primene nakon 48 i 96 nedelja u kliničkom ispitivanju ARTEMIS:

ARTEMIS						
Ishodi	48. nedelja ^a			96. nedelja ^b		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dnevno N = 346	Terapijska razlika (95% CI razlike)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednom dnevno N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg dnevno N = 346	Terapijska razlika (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL ^c Svi pacijenti	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
Sa početnom HIV-RNK < 100000	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
Sa početnom HIV-RNK ≥ 100000	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
Sa početnim brojem CD4+ ćelija < 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
Sa početnim brojem CD4+ ćelija ≥ 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
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početni (x 10 ⁶ /L) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Podaci zasnovani na analizama u 48. nedelji

^b Podaci zasnovani na analizama u 96. nedelji

^c Imputacije izračunate prema TLOVR algoritmu

^d Na osnovu normalne aproksimacije razlike u % odgovora

^e Pacijent koji nije završio studiju upisan je kao neuspeh: pacijentima koji su prevremeno prekinuli studiju imputirana je promena jednaka 0

Analiza nakon 48 nedelja pokazala je neinferiornost u virusološkom odgovoru na terapiju darunavirom/ritonavirirom, definisanu kao procenat pacijenta sa nivoom u plazmi HIV-1 RNK < 50

kopija/mL (pri prethodno definisanoj granici neinferiornosti od 12%) i za populaciju namenjenu za lečenje (ITT, engl. *Intent-To-Treat*) i za populacije na protokolu (OP, engl. *On Protocol*). Ti rezultati su potvrđeni analizom podataka u 96. nedelji terapije u studiji ARTEMIS. Ti podaci su potvrđeni tokom terapije do 192. nedelje u studiji ARTEMIS.

Efikasnost darunavira od 800 mg jednom dnevno primenjenog istovremeno sa 100 mg ritonavira jednom dnevno kod pacijenata prethodno lečenih ART-om (ART-experienced patients)

ODIN je randomizovano, otvoreno kliničko ispitivanje faze III u kome su poređeni darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno u odnosu na darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno kod pacijenata koji su ranije dobijali ART inficiranih HIV-om 1, a na skriningu pri uključivanju u ispitivanje testiranje genotipa kod tih pacijenata nije pokazalo darunavir RAM (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) dok je skrining HIV-1 RNK bio ≥ 1000 kopija/mL. Analiza efikasnosti se zasnivala na terapiji u trajanju od 48 nedelja (videti sledeću tabelu). U obe grupe je primenjen optimizovan osnovni režim (OOR) od ≥ 2 NRTI.

ODIN			
48. nedelja			
Ishodi	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednom dnevno + OOR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dva puta dnevno + OOR N = 296	Terapijska razlika (95% CI razlike)
HIV-1 RNK < 50 kopija/mL ^a	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
Sa početnom HIV-1 RNK (kopija/mL)			
< 100000	77,6% (198/255)	73,2% (194/265)	4,4% (-3,0; 11,9)
≥ 100000	35,9% (14/39)	51,6% (16/31)	-15,7% (-39,2; 7,7)
Sa početnim brojem CD4+ ćelija (x 10 ⁶ /L)			
≥ 100	75,1% (184/245)	72,5% (187/258)	2,6% (-5,1; 10,3)
< 100	57,1% (28/49)	60,5% (23/38)	-3,4% (-24,5; 17,8)
Sa podtipom HIV-1			
Tip B	70,4% (126/179)	64,3% (128/199)	6,1% (-3,4; 15,6)
Tip AE	90,5% (38/42)	91,2% (31/34)	-0,7% (-14,0; 12,6)
Tip C	72,7% (32/44)	78,8% (26/33)	-6,1% (-2,6; 13,7)
Ostalo ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Srednja vrednost promene broja CD4+ ćelija u odnosu na početni (x 10 ⁶ /L) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Imputacije prema TLOVR algoritmu

^b Na osnovu normalne aproksimacije razlike % odgovora

^c Podtipovi A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF i CRF06_CPX

^d Razlika srednjih vrednosti

^e Prenesena imputirana vrednost poslednje opservacije

Posle 48 nedelja, pokazalo se da virusološki odgovor definisan kao procenat pacijenata sa nivoom u plazmi HIV-1 RNK < 50 kopija/mL nije inferioran pri terapiji darunavir/ritonavir od 800/100 mg jednom dnevno (pri prethodno definisanoj granici neinferiornosti od 12%) u poređenju sa darunavirom/ritonavirirom od 600/100 mg dva puta dnevno u populacijama ITT i OP.

Lek REZOLSTA ne treba koristiti kod pacijenata sa jednom ili više mutacija povezanih sa rezistencijom na darunavir (DRV-RAM) ili HIV-1 RNK ≥ 100000 kopija/mL ili brojem CD4+ ćelija



< 10⁶ ćelija x 10⁶/L (videti odeljke 4.2 i 4.4). Za pacijente sa drugim podtipovima HIV-1, osim podtipa B, dostupni su ograničeni podaci.

Pedijatrijska populacija

Primena leka REZOLSTA kod adolescentnih pacijenata uzrasta od 12 do manje do 18 godina, čija je telesna masa najmanje 40 kg, je potkrepljena ispitivanjima kod odraslih i ispitivanjem GS-US-216-0128 kod adolescenata inficiranim virusom HIV-1 u kojem su procenjivane komponente leka REZOLSTA. Za dodatne informacije pročitajte Sažetke karakteristika leka za darunavir i kobicistat.

U otvorenom ispitivanju faze II/III GS-US-216-0128 procenjivana je efikasnost, bezbednost i farmakokinetika darunavira u dozi od 800 mg i kobicistata u dozi od 150 mg (primenjenih u obliku zasebnih tableta) i najmanje 2 NRTI kod 7 virološki suprimiranih adolescenata inficiranih virusom HIV-1 koji su prethodno primali terapiju (videti odeljak 5.2). Pacijenti su bili na stabilnom antiretrovirusnom režimu (tokom najmanje 3 meseca), koji se sastojao od darunavira i ritonavira, u kombinaciji sa 2 NRTI. Terapija im je bila prebačena sa ritonavira na kobicistat u dozi 150 mg jednom dnevno uz nastavak primene darunavira (N = 7) i 2 NRTI.

Virološki ishod u 48. nedelji kod adolescenata sa suprimiranom virusnom infekcijom, koji su prethodno primali antiretrovirusnu terapiju	
GS-US-216-0128	
Ishodi u 48. nedelji	Darunavir/kobicistat + najmanje 2 NRTI (N = 7)
HIV-1 RNA < 50 kopija/mL (prema <i>FDA snapshot approach</i>)	85,7% (6)
Promena medijane procenta CD4+ u odnosu na početnu vrednost ^a	-6,1%
Promena medijane broja ćelija CD4+ u odnosu na početnu vrednost ^a	-342 ćelija/mm ³

^a Nema imputacija (posmatranih podataka)

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka REZOLSTA kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje HIV-1 infekcije.

5.2. Farmakokinetički podaci


U studiji bioraspoloživosti pokazalo se da je izloženost darunaviru bila komparabilna između leka REZOLSTA i darunavira/ritonavira od 800/100 mg jednom dnevno u stanju ravnoteže i stanju sitosti kod zdravih ispitanika.

Bioekvivalentnost između leka REZOLSTA i darunavira/kobicistata od 800/150 mg primenjenih istovremeno kao pojedinačnih komponentata ustanovljena je kod zdravih ispitanika u stanju sitosti i na prazan stomak.

Resorpcija

Darunavir

Apsolutna oralna bioraspoloživost pojedinačne doze od 600 mg samog darunavira je približno 37%. Darunavir se brzo resorbovao nakon oralne primene leka REZOLSTA kod zdravih dobrovoljaca. Maksimalna koncentracija darunavira u plazmi u prisustvu kobicistata se generalno postiže u roku od 3 do 4,5 sata. Nakon oralne primene leka REZOLSTA kod zdravih dobrovoljaca, maksimalna koncentracija u plazmi bila je zabeležena 2 do 5 sati nakon uzimanja doze.



Kada se primenjuje sa hranom, relativna izloženost darunaviru je 1,7-puta veća u odnosu na unos bez hrane. Zato tablete leka REZOLSTA treba uzimati sa hranom. Vrsta hrane ne utiče na izloženost leku REZOLSTA.

Distribucija

Darunavir

Približno 95% darunavira se vezuje za proteine plazme. Darunavir se primarno vezuje za α 1-kiseli glikoprotein plazme.

Nakon intravenske primene, volumen distribucije samog darunavira bio je $88,1 \pm 59,0$ L (srednja vrednost \pm SD) i povećao se na $131 \pm 49,91$ (srednja vrednost \pm SD) u prisustvu 100 mg ritonavira koji je primenjivan dva puta dnevno.

Kobicistat

Ukupno 97 do 98% kobicistata se vezuje za humane proteine plazme, a srednji odnos koncentracije leka u plazmi i krvi je bio otprilike 2.

Biotransformacija

Darunavir

In vitro eksperimenti sa humanim mikrozomima jetre ukazuju da darunavir primarno podleže oksidativnom metabolizmu. Darunavir se ekstenzivno metaboliše putem hepatičkog CYP sistema i skoro isključivo izoenzimom CYP3A4. Ispitivanje ^{14}C -darunavira na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da većina radioaktivnosti u plazmi nakon pojedinačne doze od 400/100 mg darunavira sa ritonavirom potiče od osnovne aktivne supstance. Ustanovljena su najmanje 3 oksidativna metabolita darunavira kod ljudi; svi su pokazali aktivnost koja je bila najmanje 10 puta manja od aktivnosti darunavira protiv divljeg tipa HIV-a.

Kobicistat

Kobicistat se metaboliše putem oksidacije posredovane CYP3A (glavni put) i CYP2D6 (sporedni put) i ne podleže glukuronidaciji. Nakon oralne primene ^{14}C -kobicistata, 99% cirkulišuće radioaktivnosti u plazmi bio je nepromenjeni kobicistat. Niski nivoi metabolita su zabeleženi u urinu i stolici i ne doprinose inhibitornoj aktivnosti kobicistata na CYP3A.

Eliminacija

Darunavir

Nakon doze od 400/100 mg ^{14}C -darunavira sa ritonavirom, približno 79,5% odnosno 13,9% primenjene doze ^{14}C -darunavira može se naći u stolici, odnosno urinu. 41,2% odnosno 7,7% primenjene doze darunavira može se naći u stolici, odnosno urinu u nepromenjenom obliku. Terminalno poluvreme eliminacije darunavira iznosilo je približno 15 sati kad se kombinovao sa ritonavirom.

Intravenski klirens samog darunavira (150 mg) i u prisustvu niske doze ritonavira bio je 32,8 L/h, odnosno 5,9 L/h.

Kobicistat

Nakon oralne primene ^{14}C kobicistata 86% i 8,2% doze izolovano je u fecesu, odnosno urinu. Medijana terminalnog poluvremena eliminacije kobicistata u plazmi nakon primene leka REZOLSTA iznosi oko 3-4 sata.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Dostupni farmakokinetički podaci komponenti leka REZOLSTA pokazuju da nije bilo klinički značajnih razlika u izloženosti kod odraslih i adolescenata. Dodatno, farmakokinetika darunavira u dozi od 800 mg primenjenog istovremeno sa kobicistatom u dozi od 150 mg kod pedijatrijskih pacijenata je ispitivana kod 7 adolescenata uzrasta od 12 do manje od 18 godina, telesne težine najmanje 40 mg, koji su dobijali darunavir u dozi od 800 mg istovremeno sa kobicistatom u dozi od

150 mg u ispitivanju GS-US-216-0128. Geometrijske srednje vrednosti izloženosti kod adolescenata (PIK_{tau}) su bile slične za darunavir, a 19% viša za kobicistat u poređenju na izloženost postignutu kod odraslih koji su dobijali 800 mg daronavira istovremeno sa 150 mg kobicistata u ispitivanju GS-US-216-0130. Razlika uočena kod kobicistata se nije smatrala klinički značajnom.

	<u>Odrasli u ispitivanju</u> <u>GS-US-216-0130,</u> <u>24. nedelja</u> <u>(Referentne vrednosti)^a</u> <u>Srednja vrednost (%-CV)</u> <u>Geometrijska srednja</u> <u>vrednost najmanjih</u> <u>kvadrata - GLSM</u>	<u>Adolescenti u</u> <u>ispitivanju</u> <u>GS-US-216-0128,</u> <u>dan 10</u> <u>(Ispitivane</u> <u>vrednosti)^b</u> <u>Srednja vrednost</u> <u>(%CV)</u> <u>Geometrijska srednja</u> <u>vrednost najmanjih</u> <u>kvadrata - GLSM</u>	<u>odnos geometrijskih</u> <u>srednjih vrednosti</u> <u>najmanjih kvadrata -</u> <u>GLSM</u> <u>(90% CI)</u> <u>(Ispitivane/Referentne</u> <u>vrednosti)</u>
N	60 ^c	7	
<u>Farmakokinetički</u> <u>parametar</u> <u>darunavira</u>			
PIK _{tau} (h.nanogram/mL) ^d	81,646 (32,2) 77,534	80,877 (29,5) 77,217	1,00 (0,79-1,26)
C _{max} (nanogram/mL)	7,663 (25,1) 7,422	7,506 (21,7) 7,319	0,99 (0,83-1,17)
C _{tau} (nanogram/mL) ^d	1,311 (74,0) 947	1,087 (91,6) 676	0,71 (0,34-1,48)
<u>Farmakokinetički</u> <u>parametar</u> <u>kobicitata</u>			
PIK _{tau} (h.nanogram/mL) ^d	7,596 (48,1) 7,022	8,741 (34,9) 8,330	1,19 (0,95-1,48)
C _{max} (nanogram/mL)	991 (33,4) 945	1,116 (20,0) 1,095	1,16 (1,00-1,35)
C _{tau} (nanogram/mL) ^d	32,8 (289,4) 17,2 ^e	28,3 (157,2) 22,0 ^e	1,28 (0,51-3,22)

^a podaci intenzivnog praćenja farmakokinetike pacijenata koji su primali 800 mg darunavira i 150mg kobicistata na kraju 24. nedelje

^b podaci intenzivnog praćenja farmakokinetike pacijenata koji su primali 800 mg darunavira i 150mg kobicistata na kraju 24. nedelje

^c N = 59 za PIK_{tau} i C_{tau}.

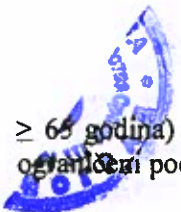
^d Koncentracija pre početka doziranja (0 sati) je korišćena kao surogat zamena za koncentraciju u 24-tom satu radi procene PIK_{tau} i C_{tau} u ispitivanju GS-US-216-0128.

^e N=57 za GLSM Ctau u studiji GS-US-216-0130, i N=5 za GLSM Ctau u studiji GS-US-216-0128
GLSM- *geometric least squares mean*

Pacijenti starijeg životnog doba

Darunavir

Dostupne su ograničene informacije kod ove populacije. Analiza populacione farmakokinetike kod pacijenata inficiranih HIV-om pokazala je da farmakokinetika darunavira nije značajno različita u toj starosnoj grupi (18 do 75 godina) što je procenjavano kod pacijenta sa HIV infekcijom (n = 12, starost



≥ 65 godina) (videti odeljak 4.4). Međutim, za pacijente starije od 65 godina bili su dostupni samo ograničeni podaci.

Kobicistat

Farmakokinetika kobicistata nije u potpunosti ispitana kod starijih osoba (starih 65 i više godina).

Pol

Darunavir

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je neznatno višu izloženost darunaviru (16,8%) kod žena inficiranih HIV-om u poređenju sa muškarcima. Ta razlika nije klinički značajna.

Kobicistat

Klinički značajne farmakokinetičke razlike vezane za pol nisu ustanovljene za kobicistat.

Oštećenje funkcije bubrega

Lek REZOLSTA nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Darunavir

Rezultati ispitivanja masene ravnoteže sprovedene sa ¹⁴C-darunavirom sa ritonavirovom pokazali su da se približno 7,7% primenjene doze darunavira izlučuje u urinu u nepromenjenom obliku.

Iako darunavir nije ispitivan kod pacijenta sa oštećenjem funkcije bubrega, populaciona farmakokinetička analiza je pokazala da kod pacijenta inficiranih HIV-om sa umerenim oštećenjem bubrega nije bilo značajnog uticaja na farmakokinetiku darunavira (CrCl između 30-60 mL/min, n = 20) (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Kobicistat

Ispitivanje farmakokinetike kobicistata sprovedeno je na ispitanicima koji nisu inficirani HIV-om 1, a koji imaju teško oštećenje funkcije bubrega (procenjen klirens kreatinina ispod 30 mL/min). Nisu zabeležene značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i zdravih ispitanika, što je konzistentno sa niskim renalnim klirensom kobicistata.

Oštećenje funkcije jetre

Lek REZOLSTA nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Darunavir

Darunavir se primarno metaboliše i eliminiše putem jetre. U jednoj studiji višestrukih doza sa darunavirom/ritonavirovom (600/100 mg) dva puta dnevno, pokazalo se da su ukupne koncentracije darunavira u plazmi kod ispitanika sa blagim (*Child-Pugh* klasa A, n = 8) i umerenim (*Child-Pugh* klasa B, n = 8) oštećenjem funkcije jetre komparabilne sa onim kod zdravih ispitanika. Međutim, koncentracije nevezanog darunavira bile su približno 55% (*Child-Pugh* klasa A) i 100% (*Child-Pugh* klasa B) više. Klinički značaj ovog povećanja nije poznat, pa se zato darunavir/ritonavir moraju primenjivati oprezno. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku darunavira nije ispitivan (videti odeljke 4.2, 4.3 i 4.4).

Kobicistat

Kobicistat se prvenstveno metaboliše i eliminiše putem jetre. Studija farmakokinetike kobicistata sprovedena je na ispitanicima koji nisu zaraženi HIV-om 1, a koji imaju umereno oštećenje funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B). Nisu zapažene klinički značajne razlike u farmakokinetici kobicistata između ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre i zdravih ispitanika. Nije potrebno prilagođavanje doze leka REZOLSTA kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) na farmakokinetiku kobicistata nije ispitivan.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B i/ili hepatitisa C

Nije bilo dovoljno farmakokinetičkih podataka u kliničkim studijama da bi se utvrdio uticaj infekcije virusom hepatitisa B i/ili C na farmakokinetiku darunavira i kobicistata (videti odeljke 4.4 i 4.8)

Trudnoća i postporođajni period

Lečenje lekom Rezolsta tokom trudnoće dovodi do niske izloženosti darunaviru. Kod žena koje primenjuju lek Rezolsta tokom drugog trimestra trudnoće, srednje intraindividualne vrednosti za ukupan darunavir C_{max} , PIK_{24h} i C_{min} su bile 49%, 56% i 92% niža, u poređenju sa postporođajnim periodom; u trećem trimestru trudnoće, ukupne vrednosti darunavira C_{max} , PIK_{24h} i C_{min} bile su 37%, 50% i 89% niže, u poređenju sa postporođajnim periodom. Slobodna frakcija je takođe značajno smanjena, uključujući oko 90% smanjenja C_{min} nivoa. Glavni uzrok ovih niskih izloženosti je izrazito smanjenje izloženosti kobicistata kao posledica indukcije enzima povezane sa trudnoćom (videti ispod).

Farmakokinetički rezultati ukupnog darunavira nakon primene darunavir/kobicistat 800/150 mg jednom dnevno kao deo antiretrovirusnog režima, tokom drugog trimestra trudnoće, trećeg trimestra trudnoće i tokom postporođajnog perioda			
Farmakokinetika ukupnog darunavira (srednja vrednost ± SD)	Drugi trimestar trudnoće (n = 7)	Treći trimestar trudnoće (n = 6)	Postporođajni period (6-12 nedelja) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4,340 ± 1,616	4,910 ± 970	7,918 ± 2,199
PIK_{24h} , ng.h/ml	47,293 ± 19,058	47,991 ± 9,879	99,613 ± 34,862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1,538 ± 1,344

Izloženost kobicistatu bila je niža tokom trudnoće, što je potencijalno dovelo do suboptimalnog povećanja darunavira. Tokom drugog trimestra trudnoće, C_{max} , PIK_{24h} i C_{min} za kobicistat bili su 50%, 63% i 83% niži, u odnosu na postporođajni period. Tokom trećeg trimestrala trudnoće, C_{max} , PIK_{24h} i C_{min} za kobicistat bili su 27%, 49% i 83% niži, u odnosu na postporođajni period.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka


Darunavir

Sprovedena su toksikološka ispitivanja na životinjama, pri izloženostima do nivoa kliničke izloženosti sa samim darunavirom, na miševima, pacovima i psima, a u kombinaciji sa ritonaviirom na pacovima i psima.

U toksikološkim ispitivanjima sa ponovljenim dozama na miševima, pacovima i psima, postojala su samo ograničena dejstva terapije darunavirom. Kod glodara, utvrđeni ciljni organi su bili hematopoetski sistem, sistem koagulacije krvi, jetra i tiroidea. Primećeno je varijabilno, ali ograničeno smanjenje parametara koji se odnose na eritrocite, zajedno sa povećanjima aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena.

Zabeležene su promene na jetri (hipertrofija hepatocita, vakuolizacija, povišene vrednosti enzima jetre) i štitastoj žlezdi (hipertrofija folikula). Kod pacova, kombinacija darunavira sa ritonaviirom dovela je do malog povećanja dejstva na parametre eritrocita, jetru i tiroidnu žlezdu, kao i povećane incidence nastanka fibroznih ostrvaca u pankreasu (samo kod mužjaka pacova) u poređenju sa lečenjem sa samim darunavirom. Kod pasa nije utvrđena veća toksičnost niti su identifikovani ciljni organi pri izloženostima jednakim kliničkoj izloženosti pri preporučenoj dozi.

U jednoj studiji sprovedenoj na pacovima, broj žutih tela i implantacija bio je smanjen u prisustvu maternalne toksičnosti. Sa druge strane, nije bilo uticaja na parenje ili plodnost tokom terapije darunavirom u dozi do 1000 mg/kg/dan i nivoa izloženosti ispod onih ($PIK - 0,5$ puta) kod klinički



preporučenih doza za ljude. Do istih nivoa doza, nije bilo teratogenosti pri terapiji samo darunavirom kod pacova i kunića, kao ni kod miševa pri terapiji kombinacijom sa ritonaviro. Nivoi izloženosti su bili niži od onih sa klinički preporučenom dozom za ljude. U proceni prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, darunavir sa ritonaviro ili bez njega, izazvao je prolazno smanjenje povećanja telesne mase kod mladunaca do prestanka laktacije, a takođe je došlo do nešto odloženog otvaranja očiju i ušiju. Darunavir u kombinaciji sa ritonaviro je izazvao smanjenje broja mladunaca koja su pokazala odgovor na iznenadnu stimulaciju 15. dana laktacije, kao i smanjeno preživljavanje mladunaca tokom laktacije. Ta dejstva mogu biti sekundarna posledica izloženosti mladunaca aktivnoj supstanci putem mleka i/ili maternalne toksičnosti. Darunavir primenjen sam ili u kombinaciji sa ritonaviro nije uticao na funkcije nakon prestanka laktacije. Kod mladih pacova koji su primali darunavir do 23-26 dana života, primećen je povećan mortalitet sa konvulzijama kod nekih životinja. Izloženost u plazmi, jetri i mozgu, bila je značajno veća nego kod odraslih pacova, nakon komparabilnih doza u mg/kg između 5. i 11. dana starosti. Nakon 23. dana života izloženost je komparabilna sa izloženošću kod odraslih pacova. Izloženost je verovatno povećana bar delimično i zbog nerazvijenih enzima koji metabolišu lek kod mladih životinja. Nije bila zabeležena smrtnost usled lečenja mladih pacova pri dozi od 1000 mg/kg darunavira (pojedinačna doza) 26. dana starosti ili pri dozama od 500 mg/kg (ponovljene doze) od 23. do 50. dana starosti. Profili izloženosti i toksičnosti bili su komparabilni sa profilima zabeleženim kod odraslih pacova.

Zbog nepouzdanih saznanja vezanih za brzinu razvoja humane krvno-moždane barijere i enzima jetre, lek REZOLSTA se ne sme primenjivati kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 3 godine.

Karcinogeni potencijal darunavira je procenjivan tokom 104 nedelje, oralnom primenom darunavira kod miševa i pacova. Dnevne doze od 150, 450 i 1000 mg/kg bile su primenjene kod miševa a doze od 50, 150 i 500 mg/kg bile su primenjene kod pacova. Povećanje incidence hepatocelularnog adenoma i karcinoma povezano sa dozom bilo je zabeleženo kod mužjaka i ženki obe vrste. Folikularni čelijski adenomi tiroidne žlezde zabeleženi su kod mužjaka pacova. Primena darunavira nije izazvala statistički značajno povećanje incidencije bilo koje druge benigne ili maligne neoplazme kod miševa i pacova. Smatra se da su zabeleženi hepatocelularni tumori i tumori tiroidne žlezde kod glodara od ograničenog značaja za ljude. Ponorvljena primena darunavira kod pacova izazvala je indukciju mikrozomalnih enzima jetre i povećanu eliminaciju hormona tiroidne žlezde, što kod pacova predstavlja predispoziciju za razvoj neoplazmi tiroidne žlezde, ali ne i kod ljudi. Pri najvišim ispitivanim dozama, sistemske izloženosti darunaviru (zasnovane na PIK) kada je primenjivan istovremeno sa ritonaviro bile su između 0,4 i 0,7 puta veće (kod miševa) odnosno 0,7 i 1 puta (kod pacova), u odnosu na zabeleženu izloženost kod ljudi pri preporučenim terapijskim dozama.

Nakon 2 godine primene darunavira pri izloženostima koje su bile jednake ili niže od izloženosti kod ljudi, primećene su promene na bubrezima kod miševa (nefroza) i pacova (hronična progresivna nefropatija).

Darunavir nije bio mutagen ili genotoksičan u grupi *in vitro* i *in vivo* testova uključujući reverznu bakterijsku mutaciju (Ames), hromozomsku aberaciju u humanim limfocitima i *in vivo* mikroneukleusni test kod miševa.

Kobicistat

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne i razvojne toksičnosti. U studijama razvojne toksičnosti kod pacova i kunića nisu zabeležena teratogena dejstva. Osifikacione promene na kičmi i sternebri fetusa pacova pojavile su se pri dozi koja je izazvala značajnu maternalnu toksičnost.

Ex vivo ispitivanja na kunićima i *in vivo* ispitivanja na psima ukazuju da kobicistat ima niski potencijal za produženje QT intervala, kao i da može malo da produži PR interval i smanji funkciju leve komore pri srednjim vrednostima koncentracija koje su najmanje 10 puta veće od izloženosti kod ljudi pri preporučenoj dnevnoj dozi od 150 mg.



Dugoročna studija karcinogenosti kobicistata kod pacova otkrila je tumorogeni potencijal specifičan za tu vrstu koji se ne smatra relevantnim za ljude. Dugoročna studija karcinogenosti kod miševa nije pokazala nikakav karcinogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Hipromeloza;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Celuloza, mikrokristalna, silikonizovana;
Krospovidon;
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:

Polivinilalkohol, delimično hidrolizovan;
Makrogol 3350;
Titan-dioksid;
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, crveni;
Gvožđe(III)-oksid, crni.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine
Rok upotrebe nakon prvog otvaranja boce: 6 nedelja.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je bela boca od polietilena visoke gustine (HDPE) koja sadrži 30 film tableta, sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu sa zalepljenom zaštitnom folijom. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna boca i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd



8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03981-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 13.03.2017.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.09.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2022.