

1. NÁZOV LIEKU

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 800 mg darunaviru (vo forme etanolátu) a 150 mg kobicistatu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Ružová oválna tableta s rozmermi 23 mm x 11,5 mm, s nápisom „800“ na jednej strane a „TG“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

REZOLSTA je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých a dospelievajúcich (vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg).

Používanie REZOLSTY sa má riadiť genotypovým testovaním (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu môže začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Odporúčaný dávkovací režim pre dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s hmotnosťou najmenej 40 kg je jedna tableta užívaná raz denne s jedlom.

Pacienti predtým neliečení ART

Odporúčaný režim dávkovania je jedna filmom obalená tableta REZOLSTY jedenkrát denne spolu s jedlom.

Pacienti predtým liečení ART

Jedna filmom obalená tableta REZOLSTY jedenkrát denne spolu s jedlom sa môže užívať u pacientov liečených predtým antiretrovirotikami, ale bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM)* a s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 100 000 kópií/ml a počtom CD4+ buniek ≥ 100 buniek $\times 10^6/l$ (pozri časť 4.1).

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

V prípade ostatných pacientov liečených ART alebo v prípade, že nie je k dispozícii test genotypu HIV-1, nie je užívanie REZOLSTY vhodné a má sa použiť iný antiretrovirotický režim. Pozrite si Súhrn charakteristických vlastností iných antiretrovirotk pre informácie o dávkovaní.

Odporúčanie pri vynechaní dávky

Ak sa vynechá dávka REZOLSTY do 12 hodín od doby, kedy sa liek zvyčajne užíva, pacientov treba poučiť, že majú užiť predpísanú dávku REZOLSTY s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby

použitia uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

Ak pacient vracia do 4 hodín po užití lieku, ďalšia dávka REZOLSTY sa má užiť čo najskôr s jedlom. Ak pacient vracia po viac ako 4 hodinách od užitia lieku, pacient nemusí užiť ďalšiu dávku REZOLSTY až do nasledujúcej pravidelne užíwanej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

Skúsenosti s použitím v tejto populácii sú obmedzené, a preto sa má REZOLSTA používať opatrne u pacientov starších ako 65 rokov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje o použití REZOLSTY u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Darunavir a kobicistat sa metabolizujú v pečevom systéme. Samostatné štúdie s darunavirom/ritonavir a s kobicistatom naznačujú, že u pacientov s ľahkou (Childova-Pughova trieda A) alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sa neodporúča žiadna úprava dávky, avšak týmto pacientom sa má REZOLSTA podávať so zvýšenou opatnosťou.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití darunaviru alebo kobicistatu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Ťažká porucha funkcie pečene môže viesť k zvýšeniu expozície darunaviru a/alebo kobicistatu a k zhoršeniu jeho bezpečnostného profilu. Z toho dôvodu sa REZOLSTA nesmie podávať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Ukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície sekrécie kreatinínu v tubuloch. Liečba REZOLSTOU sa nemá začať u pacientov s klírensom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak sa na základe klírnsu kreatinínu vyžaduje úprava dávky súbežne užívaných liekov (napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir disoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu) alebo adefovir dipivoxil) (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Vzhľadom na veľmi obmedzenú elimináciu kobicistatu a darunaviru obličkami sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek nevyžadujú žiadne zvláštne opatrenia ani úpravy dávky REZOLSTY. Darunavir, kobicistat alebo ich kombinácia sa neskúšala u pacientov na dialýze, a preto nie je možné pre týchto pacientov poskytnúť odporúčanie (pozri časť 5.2).

Pre viac informácií si pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť REZOLSTY u pediatrických pacientov vo veku 3 až 11 rokov alebo s hmotnosťou < 40 kg nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje. REZOLSTA sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky vzhľadom na bezpečnosť (pozri časti 4.4 a 5.3).

Gravidita a obdobie po pôrode

Liečba REZOLSTOU počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časti 4.4 a 5.2). Z toho dôvodu sa liečba REZOLSTOU nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby REZOLSTOU, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.4 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť darunavir/ritonavir.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Tableta sa má prehltnúť celá, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky darunaviru a kobicistatu.

U pacientov, ktorí nedokážu prehltnúť celú tabletu, sa REZOLSTA môže rozdeliť na dve časti pomocou rezačky tabliet a celá dávka sa má skonzumovať ihneď po rozdelení. Pacientov treba poučiť, aby užívali REZOLSTU do 30 minút po jedle (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s ťažkou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene.

Súbežné podávanie s nasledovnými liekmi je kontraindikované z dôvodu možnej straty terapeutického účinku (pozri časť 4.5):

- karbamazepín, fenobarbital, fenytoín
- rifampicín
- lopinavir/ritonavir
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Súbežné podávanie s nasledovnými liekmi je kontraindikované z dôvodu možných závažných a/alebo život ohrožujúcich nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5):

- alfuzosín
- amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabridín, chinidín, ranolazín
- astemizol, terfenadín
- kolchicín, keď sa používa u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5)
- rifampicín
- ergotové deriváty (napr. dihydroergotamín, ergometrín, ergotamín, metylergonovín)
- cisaprid
- dapoxetín
- domperidón
- naloxegol
- lurazidón, pimozid, kvetiapín, sertindol (pozri časť 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam podávaný perorálne (pre upozornenie na midazolam podávaný parenterálne, pozri časť 4.5)
- sildenafil – keď sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, avanafil
- simvastatín, lovastatín a lomitapid (pozri časť 4.5)
- dabigatran, tikagrelor.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Odporúča sa pravidelné sledovanie virologickej odpovede. V prípade nedostatočnej alebo žiadnej virologickej odpovede sa má urobiť test na rezistenciu.

Darunavir sa viaže prevažne na α_1 -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na α_1 -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (pozri časť 4.5).

Pacienti predtým liečení ART

REZOLSTA sa nemá používať u predtým liečených pacientov s jednou alebo viacerými DRV-RAM alebo HIV-1 RNA $\geq 100\,000$ kópií/ml alebo počtom CD4+ buniek < 100 buniek $\times 10^6/l$ (pozri časť 4.2).

V tejto populácii sa neskúmali iné kombinácie s optimalizovaným základným režimom (optimised background regimen, OBR) ako ≥ 2 NRTI. U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.1).

Gravidita

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistatom 800/150 mg počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín C_{min} okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistatu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba REZOLSTOU nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby REZOLSTOU, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší ľudia

Keďže k dispozícii sú len obmedzené údaje o používaní REZOLSTY u pacientov starších ako 65 rokov, je potrebná opatrnosť vzhľadom k vyššiemu výskytu zhoršenej funkcie pečene a pridružených chorôb, alebo k inej liečbe (pozri časti 4.2 a 5.2).

Závažné kožné reakcie

Počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru (N = 3 063) boli u 0,4 % pacientov hlásené závažné kožné reakcie, ktoré mohla sprevádzať horúčka a/alebo zvýšenie transamináz. Zriedkavo bola hlásená lieková vyrážka s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) a Stevensov-Johnsonov syndróm (< 0,1 %) a počas postmarketingových skúseností bola hlásená toxická epidermálna nekrolýza a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza. Ak sa objavia známky alebo príznaky závažnej kožnej reakcie, liečba REZOLSTOU sa má okamžite prerušiť. Príznaky môžu zahŕňať, ale nemusia byť obmedzené na, závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú horúčkou, celkovú nevoľnosť, únavu, bolesť svalov alebo kĺbov, pľuzgiere, orálne lézie, konjunktivitídu, hepatitídu a/alebo eozinofliu.

Vyrážka sa častejšie vyskytla u predtým liečených pacientov, ktorí dostávali režimy obsahujúce darunavir/ritonavir + raltegravir v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali darunavir/ritonavir bez raltegraviru alebo raltegravir bez darunaviru/ritonaviru (pozri časť 4.8).

Alergia na sulfónamid

Darunavir obsahuje sulfónamidovú funkčnú skupinu. REZOLSTA sa má podávať opatrne pacientom so známou alergiou na sulfónamid.

Hepatotoxicita

Počas užívania darunaviru/ritonaviru bola hlásená liekom indukovaná hepatitída (napr. akútna hepatitída, cytolytická hepatitída). Počas programu klinického vývoja (N = 3 063) bola hepatitída hlásená u 0,5 % pacientov, ktorí boli liečení kombinovanou antiretrovirálnou terapiou darunavirom/ritonaviriom. Pacienti s dysfunkciou pečene, vrátane chronickej aktívnej hepatitídy B alebo C, podstupujú zvýšené riziko porúch funkcie pečene, vrátane vážnych a potenciálne smrteľných hepatických nežiaducich reakcií. V prípade súčasnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C, obráťte sa na relevantnú informáciu o týchto liekoch.

Pred začatím liečby REZOLSTOU sa majú urobiť vhodné laboratórne vyšetrenia a pacienti majú byť počas liečby sledovaní. U pacientov s chronickou hepatitídou, cirhózou alebo u pacientov, ktorí mali pred liečbou zvýšenú hladinu transamináz, treba zvážiť zvýšené sledovanie AST/ALT, najmä počas prvých mesiacov po začatí liečby REZOLSTOU.

Ak sa vyskytne alebo sa zhorší dysfunkcia pečene (vrátane klinicky významného zvýšenia pečeňových enzýmov a/alebo príznakov ako únava, anorexia, nauzea, žltáčka, tmavý moč, citlivosť pečene, hepatomegália) u pacientov užívajúcich REZOLSTU, treba okamžite zvážiť zastavenie alebo prerušenie liečby.

Pacienti s pridruženými ochoreniami

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ťažkými poruchami funkcie pečene sa účinnosť a bezpečnosť REZOLSTY, darunaviru alebo kobicistatu nestanovovala. Preto je REZOLSTA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa REZOLSTA musí používať opatrne u pacientov s miernym alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Ukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klírens kreatinínu z dôvodu inhibície vylučovania kreatinínu v tubuloch. Tento účinok na kreatinín v sére, ktorý má za následok pokles odhadovaného klírnsu kreatinínu, treba vziať do úvahy, keď sa REZOLSTA podáva pacientom, u ktorých sa odhad klírnsu kreatinínu používa na orientáciu pri ich klinickom hodnotení, vrátane úpravy dávok súbežne podávaných liekov. Pre viac informácií si pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

Liečba REZOLSTOU sa nemá začať u pacientov s klírnsom kreatinínu nižším ako 70 ml/min, ak sa na základe klírnsu kreatinínu vyžaduje úprava dávky jedného alebo viacerých súbežne užívaných liekov (napr. emtricitabín, lamivudín, tenofovir disoproxil (vo forme fumarátu, fosfátu alebo sukcinátu) alebo adefovir dipivoxil) (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s ochorením obličiek sa nevyžadujú žiadne osobitné opatrenia alebo úpravy dávkovania. Darunavir a kobicistat sa výrazne viažu na plazmatické bielkoviny, a preto je nepravdepodobné, že budú z cirkulácie významnejšie odstránené pomocou hemodialýzy alebo peritoneálnej dialýzy (pozri časti 4.2 a 5.2).

K dispozícii v súčasnosti nie sú údaje postačujúce na určenie, či sa súbežné podávanie tenofoviru disoproxilu a kobicistatu spája s vyšším rizikom renálnych nežiaducich reakcií v porovnaní s režimami, ktoré obsahujú tenofovir disoproxil bez kobicistatu.

Pacienti s hemofíliou

U pacientov s hemofíliou A a B liečených HIV PI sa opísali prípady väčšieho krvácania, vrátane spontánných kožných hematómov a krvácania do kĺbov. Niektorým pacientom sa podal faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov sa pokračovalo v liečbe HIV PI, prípadne sa táto liečba obnovila po jej dočasnom prerušení. Bola naznačená kauzálna súvislosť, hoci mechanizmus účinku nebol objasnený. Z toho dôvodu je potrebné hemofilikom upozorniť na možnosť väčšieho krvácania.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART).

Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

Imunoreštitučný zápalový syndróm (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom alebo so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obvyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná *Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby začať liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

Boli tiež zaznamenané aj autoimúnne poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída) objavujúce sa v dôsledku imunitnej reaktívácie; avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.8).

Liekové interakcie

Život ohrozujúce a smrteľné liekové interakcie sa zaznamenali u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A a P-glykoproteínu (pozri časť 4.5).

REZOLSTA sa nemá podávať v kombinácii s inými antivirotikami, ktoré vyžadujú farmakologickú podporu, pretože neboli stanovené odporúčania na dávkovanie týchto kombinácií. REZOLSTA sa nemá užívať súčasne s liekmi obsahujúcimi ritonavir alebo s režimami obsahujúcimi ritonavir alebo kobicistat.

Na rozdiel od ritonaviru, kobicistat nie je induktorom CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo UGT1A1. Pri zmene farmakologickej podpory z ritonaviru na kobicistat sa počas prvých dvoch týždňov liečby REZOLSTOU vyžaduje opatrnosť, obzvlášť ak dávky ktorýchkoľvek súbežne podávaných liekov boli počas užívania ritonaviru ako farmakologickej podpory titrované alebo upravené.

Pediatrická populácia

REZOLSTA sa neodporúča používať u pediatrických pacientov (vo veku 3 až 11 rokov). REZOLSTA sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

REZOLSTA obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na to, že REZOLSTA obsahuje darunavir a kobicistat, interakcie, ktoré boli identifikované s darunavirom (v kombinácii s kobicistatom alebo s nízkou dávkou ritonaviru) alebo s kobicistatom predstavujú interakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť s REZOLSTOU. Interakčné štúdie s darunavirom/kobicistatom, darunavirom/ritonavir a s kobicistatom sa uskutočnili len u dospelých.

Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom/kobicistatom

Darunavir je inhibítorom CYP3A, slabým inhibítorom CYP2D6 a inhibítorom P-gp. Kobicistat je na mechanizme založený inhibítor CYP3A a slabý inhibítor CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry p-glykoproteínu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie kobicistatu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov. Nepredpokladá sa, že kobicistat inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8,

CYP2C9 alebo CYP2C19. Nepredpokladá sa, že kobicistat indukuje CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 alebo P-gp (MDR1). Súbežné podávanie darunaviru/kobicistatu a liekov prevažne metabolizovaných prostredníctvom CYP3A môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii týmto liekom, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie.

REZOLSTA sa nesmie preto kombinovať s liekmi, ktorých klírens výrazne závisí na CYP3A a ktorých vyššia systémová expozícia je sprevádzaná závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (t. j. ktoré majú úzky terapeutický index) (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie REZOLSTY s liekmi, ktorých aktívne metabolity sú vytvorené prostredníctvom CYP3A, môže vyústiť do znížených plazmatických koncentrácií týchto aktívnych metabolitov, čo môže potenciálne viesť k strate ich terapeutického efektu. Tieto interakcie sú popísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií.

Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru/kobicistatu

Darunavir a kobicistat sa metabolizujú CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a kobicistatu, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií darunaviru a kobicistatu (napr. efavirenz, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, rifampicín, rifapentín, rifabutín, ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.3 a tabuľku interakcií uvedenú nižšie).

Súčasné podávanie REZOLSTY a iných liekov, ktoré inhibujú CYP3A, môže znížiť klírens darunaviru a kobicistatu a môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií darunaviru a kobicistatu (napr. azolové antimykotiká ako klotrimazol). Tieto interakcie sú opísané v nižšie uvedenej tabuľke interakcií.

REZOLSTA sa nemá užívať súčasne s liekmi alebo režimami obsahujúcimi ritonavir alebo kobicistat. REZOLSTA sa nemá užívať v kombinácii s jednotlivými zložkami REZOLSTY (darunavir alebo kobicistat). REZOLSTA sa nemá užívať v kombinácii s inými antiretrovirotikami, ktoré si vyžadujú farmakologickú podporu, pretože neboli stanovené odporúčania na dávkovanie takýchto kombinácií.

Tabuľka interakcií

Očakávané interakcie medzi REZOLSTOU a antivirotikami a neantivirotickými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie a sú založené na interakciách identifikovaných s darunavirom/ritonavírom, s darunavirom/kobicistatom a s kobicistatom.

Interakčný profil darunaviru závisí na tom, či sa na zlepšenie farmakokinetiky použije ritonavir alebo kobicistat, preto môžu existovať rôzne odporúčania pre užívanie darunaviru so súčasne užívanými liekmi. V nižšie uvedenej tabuľke je špecifikované, keď sa odporúčania pre REZOLSTU líšia od odporúčaní pre darunavir posilnený nízkou dávkou ritonaviru. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku PREZISTA.

Nižšie uvedený zoznam príkladov liekových interakcií nie je úplný a z toho dôvodu sa majú v informácii o každom lieku, ktorý sa súbežne podáva s REZOLSTOU, vyhľadať informácie o metabolickej dráhe, dráhach interakcií, potenciálnych rizikách a špecifických aktivitách, ktoré sa majú uskutočniť s ohľadom na súbežné podávanie.

| INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI | | |
|--|--|--|
| Lieky podľa terapeutických oblastí | Interakcia | Odporúčania pri súbežnom podávaní |
| ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV | | |
| <i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i> | | |
| Dolutegravir | Na základe teoretických úvah sa neočakáva vplyv dolutegraviru na farmakokinetiku REZOLSTY. | REZOLSTA a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky. |

| | | |
|--|--|--|
| Raltegravir | Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles plazmatických koncentrácií darunaviru. | V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky relevantný; REZOLSTA a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky. |
| HIV nukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI) | | |
| Didanozín 400 mg jedenkrát denne | Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku. | REZOLSTA a didanozín sa môžu užívať bez úpravy dávky. Keď sa didanozín podáva súčasne s REZOLSTOU, didanozín sa má užívať nalačno 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po REZOLSTE (ktorá sa užíva s jedlom). |
| Tenofovir disoproxil* *štúdia sa uskutočnila s tenofovir disoproxil fumarátom | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie tenofoviru. (inhibícia P-glykoproteínu) | REZOLSTA a tenofovir disoproxil sa môžu užívať bez úpravy dávky. Keď sa REZOLSTA podáva v kombinácii s tenofovir disoproxilom, môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxické lieky. |
| Emtricitabín/tenofovir alafenamid | Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑ | Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovira alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s REZOLSTOU. |
| Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín | Na základe rôznych spôsobov vylučovania ostatných NRTI (t. j. emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín), ktoré sú primárne vylučované obličkami, a abakaviru, ktorý nie je metabolizovaný CYP, sa neočakávajú žiadne interakcie týchto liečiv a REZOLSTY. | REZOLSTA sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky. |
| HIV nenukleo(z/t)idové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI) | | |
| Efavirenz | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že efavirenz zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a efavirenz sa neodporúča. Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru. |
| Etravirín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že etravirín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a etravirínu sa neodporúča. Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru. |

| | | |
|--|---|--|
| Nevirapín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že nevirapín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu, (indukcia CYP3A). Očakáva sa, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie nevirapínu. (inhibícia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a nevirapínu sa neodporúča. Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru. |
| Rilpivirín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu. (inhibícia CYP3A) | REZOLSTA a rilpivirín sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky, pretože očakávané zvýšenie koncentrácií rilpivirínu sa nepovažuje za klinicky relevantné. |
| CCR5-ANTAGONISTY | | |
| Maravirok 150 mg dvakrát denne | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie maraviroku. (inhibícia CYP3A) | Keď sa maravirok užíva súčasne s REZOLSTOU, jeho odporúčaná dávka je 150 mg dvakrát denne. Pre ďalšie informácie si pozrite Súhrn charakteristických vlastností maraviroku. |
| ANTAGONISTA α1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV | | |
| Alfuzosín | Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| ANESTETIKÁ | | |
| Alfentanil | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie alfentanilu. | Súbežné použitie s REZOLSTOU môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu. |
| ANTACIDÁ | | |
| Hydroxid hlinitý/horečnatý Uhlíčan vápenatý | Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku. | REZOLSTA a antacidá sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky. |
| LIEKY PROTI ANGINE PECTORIS/ANTIARYTMIKÁ | | |
| Dizopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón Amiodarón Bepriidil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6) | Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a REZOLSTY sa vyžaduje opatnosť a odporúča sa sledovanie terapeutickej koncentrácie, ak je dostupné. Súbežné podávanie amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu a REZOLSTY je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| Digoxín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie digoxínu. (inhibícia P-glykoproteínu) | Odporúča sa pacientom na REZOLSTE na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želateľný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta. |

| ANTIBIOTIKÁ | | |
|--|---|---|
| Klaritromycín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že klaritromycín zvýši plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (inhibícia CYP3A) Koncentrácia klaritromycínu môže byť zvýšená po súčasnom užití s REZOLSTOU. (inhibícia CYP3A) | Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s REZOLSTOU. Pre odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite Súhrn charakteristických vlastností klaritromycínu. |
| ANTIKOAGULANCIA/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV | | |
| Apixaban Edoxaban Rivaroxaban | Na základe teoretických úvah súčasné užívanie REZOLSTY a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu) | Súbežné podávanie REZOLSTY a týchto antikoagulancií sa neodporúča. |
| Dabigatran Tikagrelor | Na základe teoretických úvah súčasné užívanie REZOLSTY s dabigatranom alebo tikagrelorom môže zvýšiť koncentrácie antikoagulancia. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu). | Súbežné podávanie REZOLSTY a dabigatranu alebo tikagreloru je kontraindikované. |
| Klopidogrel | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že súbežné užívanie REZOLSTY s klopidogrelom znižuje plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov klopidogrelu, čo môže viesť k zníženiu antitrombotickej aktivity klopidogrelu. | Súbežné podávanie REZOLSTY s klopidogrelom sa neodporúča. Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča (pozri časť 4.3). |
| Warfarín | Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže pozmeniť plazmatické koncentrácie warfarínu. | Pri súbežnom podávaní warfarínu s REZOLSTOU sa odporúča monitorovať INR (z angl. international normalised ratio). |
| ANTIKONVULZÍVA | | |
| Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že tieto antikonvulzíva znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a týchto antikonvulzív je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| Klonazepam | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši koncentráciu klonazepamu. (inhibícia CYP3A) | Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a klonazepamu sa odporúča klinické monitorovanie. |
| ANTIDEPRESÍVA | | |
| Rastlinné doplnky Ľubovník bodkovaný | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že ľubovník bodkovaný zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného a REZOLSTY je kontraindikované (pozri časť 4.3). |

| | | |
|---|---|---|
| Paroxetín Sertralín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A) Predchádzajúce údaje o darunavire posilnenom ritonavírom preukázali zníženie plazmatických koncentrácií týchto antidepresív (mechanizmus nie je známy); čo môže byť špecifické pre ritonavir. | Ak budú tieto antidepresíva užívané s REZOLSTOU, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva. |
| Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A) | |
| ANTIABIOTIKÁ | | |
| Metformín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1) | Odporúča sa starostlivé sledovanie a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich REZOLSTU. |
| ANTIEMETIKÁ | | |
| Domperidón | Neskúmalo sa. | Súbežné podávanie domperidónu a REZOLSTY je kontraindikované. |
| ANTIMYKOTIKÁ | | |
| Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antimykotík a plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu môžu byť zvýšené antimykotikami. (inhibícia CYP3A a/alebo inhibícia P-gp) | Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie. Ak je nutná súčasná liečba, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg. Vorikonazol sa nemá užívať spolu s REZOLSTOU, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu. |
| Vorikonazol | Koncentrácia vorikonazolu môže byť zvýšená alebo znížená, keď sa užíva súčasne s REZOLSTOU. | |
| ANTIURATIKÁ | | |
| Kolchicín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu) | Ak je potrebná liečba REZOLSTOU, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kombinácia kolchicínu a REZOLSTY kontraindikovaná (pozri časť 4.3). |
| ANTIMALARIKÁ | | |
| Artemeter/Lumefantrín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie lumefantrínu. (inhibícia CYP3A) | REZOLSTA a artemeter/lumefantrín sa môžu užívať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatrnosťou. |

| ANTITUBERKULOTIKÁ | | |
|--|--|---|
| Rifampicín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že rifampicín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Kombinácia rifampicínu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). |
| Rifabutín Rifapentín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že antituberkulotiká znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY s rifabutínom a rifapentínom sa neodporúča. Ak je nutná kombinácia, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát za týždeň v stanovené dni (napríklad pondelok-streda-piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutínom, vrátane neutropénie a uveitídy, z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neskúmalo. Treba mať na pamäti, že dávkovanie 150 mg dvakrát denne nemusí poskytovať dostatočnú expozíciu rifabutínu, čo vedie k riziku rezistencie voči rifamycínu a k zlyhaniu liečby. Treba vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre vhodnú liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV. Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru. |
| ANTINEOPLASTIKÁ | | |
| Dasatinib Nilotinib Vinblastín Vinkristín Everolimus Irinotekan | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A) | Pri súbežnom podávaní týchto liekov a REZOLSTY môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súčasnom užívaní REZOLSTY a jedného z týchto liekov je potrebná zvýšená opatrnosť. Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a REZOLSTY sa neodporúča. |

| ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ | | |
|---|---|---|
| Perfenazín Risperidón Tioridazín | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto neuroleptík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp) | Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a perfenazínu, risperidónu alebo tioridazínu sa odporúča klinické sledovanie. V prípade súčasného užívania týchto neuroleptík s REZOLSTOU zvážte zníženie dávky neuroleptika. Kombinácia lurazidónu, pimozidu, kvetiapínu alebo sertindolu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). |
| Lurazidón Pimozid Sertindol Kvetiapín | | |
| β-BLOKÁTORY | | |
| Karvedilol Metoprolol Timolol | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP3A) | Pri súbežnom podávaní REZOLSTY s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie a má sa zvážiť zníženie dávky beta blokátora. |
| BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA | | |
| Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6) | Ak sa tieto lieky užívajú súčasne s REZOLSTOU, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov. |
| KORTIKOSTEROIDY | | |
| Kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu). | Neskúmala sa interakcia so žiadnou zložkou REZOLSTY. Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s REZOLSTOU zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu. | Súbežné použitie REZOLSTY a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazón propionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie. Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V tomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Treba zvážiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní. |

| | | |
|---|--|--|
| Dexametazón (podávaný systémovo) | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že dexametazón (podávaný systémovo) zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) | Dexametazón podávaný systémovo sa má v kombinácii s REZOLSTOU podávať s opatnosťou. |
| ANTAGONISTY RECEPTORA ENDOTELÍNU | | |
| Bosentan | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) Očakáva sa, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie bosentanu. (inhibícia CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a bosentanu sa neodporúča. |
| ANTIVIROTIKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV) | | |
| NS3-4A inhibítory | | |
| Elbasvir/grazoprevir | Na základe teoretických predpokladov REZOLSTA môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia OATP1B a CYP3A) | Súbežné podávanie REZOLSTY a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| Glekaprevir/pibrentasvir | Na základe teoretických úvah môže REZOLSTA zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3) | Súbežné podávanie REZOLSTY a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča. |
| INHIBÍTORE HMG CO-A REDUKTÁZY | | |
| Atorvastatín Fluvastatín Pitavastatín Pravastatín Rosuvastatín Lovastatín Simvastatín | Atorvastatín (10 mg jedenkrát denne): atorvastatín AUC ↑ 290 % atorvastatín C _{max} ↑ 319 % atorvastatín C _{min} nie je určená Rosuvastatín (10 mg jedenkrát denne): rosuvastatín AUC ↑ 93 % rosuvastatín C _{max} ↑ 277 % rosuvastatín C _{min} nie je určená Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie fluvastatínu, pitavastatínu, pravastatínu, lovastatínu a simvastatínu. (inhibícia CYP3A a/alebo transportu) | Súbežné použitie inhibítora HMG-CoA reductázy a REZOLSTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie hypolipidémik, čo môže viesť k nežiaducim účinkom ako myopatia. Ak je potrebné súčasné užívanie inhibítorov HMG-CoA reductázy a REZOLSTY, odporúča sa začať s najnižšou dávkou a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti. Súbežné použitie REZOLSTY s lovastatínom a simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3). |
| INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY | | |
| Lomitapid | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A) | Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3). |

| ANTAGONISTY H₂-RECEPTORA | | |
|---|--|---|
| Cimetidín Famotidín Nizatidín Ranitidín | Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku. | REZOLSTA a antagonisty H ₂ -receptora sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky. |
| IMUNOSUPRESÍVA | | |
| Ciklosporín Sirolimus Takrolimus Everolimus | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto imunosupresív. (inhibícia CYP3A) | Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať terapeutické hladiny imunosupresív. Súbežné použitie REZOLSTY a everolimu sa neodporúča. |
| INHALAČNÉ BETA-AGONISTY | | |
| Salmeterol | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie salmeterolu. (inhibícia CYP3A) | Súčasné užívanie salmeterolu a REZOLSTY sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie. |
| NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ/LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDoch | | |
| Buprenorfín/naloxón | Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie buprenorfínu a/alebo norbuprenorfínu. | Úprava dávky buprenorfínu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s REZOLSTOU, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi. |
| Metadón | Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie metadónu. Pri darunavire posilnenom ritonavírom sa pozorovalo malé zníženie plazmatických koncentrácií metadónu. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru. | Na začiatku užívania spolu s REZOLSTOU nie je potrebná úprava dávky metadónu. Odporúča sa klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby. |
| Fentanyl Oxykodón Tramadol | Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A) | Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a týchto analgetík sa odporúča klinické sledovanie. |

| ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV | | |
|---|--|--|
| Drospirenón (3 mg jedenkrát denne) | drospirenón AUC ↑ 58 % drospirenón C _{max} ↑ 15 % drospirenón C _{min} nie je určená | Pri súbežnom podávaní antikoncepcie na báze estrogénov a REZOLSTY sa odporúča použitie alternatívnych alebo dodatočných metód antikoncepcie. U pacientiek užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu, majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu. Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii. |
| Etinylestradiol (0,02 mg jedenkrát denne) | etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C _{max} ↓ 14 % etinylestradiol C _{min} nie je určená | |
| Noretindrón | Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže pozmeniť plazmatické koncentrácie noretindrónu. (inhibícia CYP3A, indukcia UGT/SULT) | |
| ANTAGONISTY OPIOIDOV | | |
| Naloxegol | Neskúmalo sa. | Súbežné podávanie REZOLSTY a naloxegolu je kontraindikované. |
| FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5) | | |
| Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Sildenafil Tadalafil Vardenafil | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A) | Pri súbežnom použití inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s REZOLSTOU je potrebná opatnosť. Ak je indikované súčasné užívanie REZOLSTY so sildenafilom, vardenafilom alebo tadalafilom, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie prekročiť 10 mg za obdobie 72 hodín. |
| Avanafil | | Kombinácia avanafilu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). |
| Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil | Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A) | Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súčasnom užívaní REZOLSTY nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie REZOLSTY a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3). Súbežné podávanie REZOLSTY a tadalafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie sa neodporúča. |

Liečba darunavirom/kobicistatom 800/150 mg počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru (pozri časť 5.2), čo sa môže spájať so zvýšeným rizikom zlyhania liečby a zvýšeným rizikom prenosu HIV na dieťa. Z toho dôvodu sa liečba REZOLSTOU nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby REZOLSTOU, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Nie je známe, či sa darunavir alebo kobicistat vylučuje do materského mlieka. V štúdiách na potkanoch sa preukázalo vylučovanie darunaviru do mlieka a pri vysokých hladinách (1 000 mg/kg/deň) spôsobilo toxicitu. V štúdiách na zvieratách sa preukázalo vylučovanie kobicistatu do mlieka. Matky majú byť poučené, aby za žiadnych okolností nedojčili počas liečby REZOLSTOU kvôli možnosti prenosu HIV a možnosti výskytu nežiaducich reakcií u dojčených detí.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku darunaviru alebo kobicistatu na fertilitu u ľudí. U zvierat nebol zaznamenaný žiadny vplyv na párenie a fertilitu (pozri časť 5.3). Na základe štúdií na zvieratách sa neočakáva s REZOLSTOU žiadny účinok na párenie alebo fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

REZOLSTA má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U niektorých pacientov sa počas liečby režimami obsahujúcimi darunavir podávaný s kobicistatom hlásil závrat, na čo je potrebné myslieť pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový profil bezpečnosti REZOLSTY je založený na dostupných údajoch z klinickej štúdie s darunavirom posilneným buď kobicistatom alebo ritonavírom, z klinickej štúdie s kobicistatom a z postmarketingových údajov o darunavire/ritonavíre.

Keďže REZOLSTA obsahuje darunavir a kobicistat, možno očakávať nežiaduce reakcie súvisiace s každou z jednotlivých zložiek lieku.

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v súhrnných údajoch zo štúdie fázy III GS-US-216-130 a z ramena s REZOLSTOU zo štúdie fázy III TMC114FD2HTX3001 boli hnačka (23 %), nauzea (17 %), vyrážka (13 %) a bolesť hlavy (10 %). Závažné nežiaduce reakcie boli diabetes mellitus, precitlivenosť (na liek), imunoreštitučný zápalový syndróm, vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm a vracanie. Všetky z týchto závažných nežiaducich reakcií na liek sa vyskytli u jedného (0,1 %) pacienta okrem vyrážky, ktorá sa vyskytla u 4 (0,6 %) pacientov.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými počas programu klinického vývoja darunaviru/ritonaviru a v spontánných hláseniach sú hnačka, nauzea, vyrážka, bolesť hlavy a vracanie. Najčastejšími závažnými reakciami sú akútne renálne zlyhanie, infarkt myokardu, syndróm rekonštitúcie imunitného systému, trombocytopenia, osteonekróza, hnačka, hepatitída a pyrexia.

V analýze po 96 týždňoch bol bezpečnostný profil darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne u pacientov, ktorí doteraz neboli liečení, podobný ako u darunaviru/ritonaviru 600/100 mg dvakrát denne u pacientov, ktorí boli predtým liečení, až na nauzeu, ktorá sa častejšie vyskytovala u doteraz neliečených pacientov. Nauzea bola miernej intenzity.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sa uvádzajú podľa postihnutia triedy orgánových systémov a podľa skupiny frekvencie. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Skupiny frekvencií sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie s darunavirom/kobicistatom u dospelých pacientov

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA Kategória frekvencie | Nežiaduca reakcia |
|--|--|
| <i>Poruchy imunitného systému</i> | |
| Časté | precitlivenosť (na liek) |
| Menej časté | imunoreštitučný zápalový syndróm |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i> | |
| Časté | anorexia, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia |
| Menej časté | diabetes mellitus, dyslipidémia, hyperglykémia, hyperlipidémia |
| <i>Psychické poruchy</i> | |
| Časté | neprirodzené sny |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | |
| Veľmi časté | bolesti hlavy |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | |
| Veľmi časté | diarea, nauzea |
| Časté | vracanie, bolesť brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia |
| Menej časté | akútna pankreatitída, zvýšenie hladiny pankreatických enzýmov |
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i> | |
| Časté | zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov |
| Menej časté | hepatitída*, cytolytická hepatitída* |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | |
| Veľmi časté | vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy) |
| Časté | pruritus |
| Menej časté | Stevensov-Johnsonov syndróm#, angioedém, urtikária |
| Zriedkavé | reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi* |
| Neznáme | toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza* |

| | |
|---|----------------------------|
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | |
| Časté | myalgia |
| Menej časté | osteonekróza* |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> | |
| Menej časté | gynekomastia* |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | |
| Časté | únava, asténia |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i> | |
| Časté | zvýšenie kreatinínu v krvi |

- * Tieto nežiaduce reakcie na liek neboli hlásené v klinických štúdiách s darunavirom/kobicistatom, ale boli zaznamenané počas liečby s darunavirom/ritonavírom a možno ich tiež očakávať pri darunavire/kobicistate.
- # Keď sa zohľadnili aj údaje z klinických štúdií s DRV/COBI/emtricitabínom/tenofovir alafenamidom, Stevenson-Johnsonov syndróm sa vyskytol zriedkavo (u 1 z 2 551 pacientov), čo je v súlade s programom klinického skúšania DRV/rtv (pozri Závažné kožné reakcie v časti 4.4).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vyrážka

V klinických štúdiách s darunavirom/ritonavírom a darunavirom/kobicistatom bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní (pozri časť 4.4). Súhrnné údaje z klinickej štúdie s jedným ramenom skúmajúcej darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne a inými antiretrovirotikami a z jedného ramena štúdie, v ktorej sa podávala REZOLSTA 800/150 mg jedenkrát denne a iné antiretrovirotiká, ukazujú, že 1,9 % pacientov prerušilo liečbu kvôli vyrážke.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy

Počas liečby inhibítormi proteáz HIV, najmä v kombinácii s NRTI, sa vyskytli prípady zvýšenia hladiny kreatínfosfokinázy, myalgie, myozitídy a zriedkavo aj rabdomyolýzy.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne potvrdenými rizikovými faktormi, pokročilým ochorením HIV alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej liečbe (CART). Frekvencia nie je známa (pozri časť 4.4).

Imunoreštitučný zápalový syndróm

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény. Boli tiež zaznamenané aj autoimúnne poruchy (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodejší a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Krvácanie u pacientov s hemofíliou

U pacientov s hemofíliou dostávajúcich antiretrovirálne inhibítory proteázy boli hlásené prípady zvýšeného spontánneho krvácania (pozri časť 4.4).

Pokles odhadovanej hladiny klirensu kreatinínu

Ukázalo sa, že kobicistat znižuje odhadovaný klirens kreatinínu z dôvodu inhibície vylučovania kreatinínu v renálnych tubuloch. Zvýšenie hladiny kreatinínu v sére v dôsledku inhibičného účinku kobicistatu všeobecne nepresahuje 0,4 mg/dl.

Vplyv kobicistatu na kreatinín v sére sa skúmal v štúdiu fázy I u pacientov s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 80 ml/min, n = 12) a s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR: 50–79 ml/min, n = 18). Zmena miery odhadovanej glomerulárnej filtrácie vypočítanej metódou podľa Cockcrofta a Gaulta (eGFR_{CG}) oproti východiskovej hodnote bola pozorovaná do 7 dní od začiatku

liečby kobicistatom 150 mg u osôb s normálnou funkciou obličiek ($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) a s ľahkým až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). Tieto zníženia eGFR_{CG} boli reverzibilné po ukončení liečby kobicistatom a nemali vplyv na aktuálnu mieru glomerulárnej filtrácie, podľa klírensu sondy iohexolu.

V štúdií fázy III (GS-US-216-130) s jedným ramenom sa zníženie eGFR_{CG} zaznamenalo v 2. týždni, ktoré zostalo stabilné do 48. týždňa. Priemerná zmena eGFR_{CG} oproti východiskovej hodnote bola $-9,6$ ml/min v 2. týždni a $-9,6$ ml/min v 48. týždni. V ramene s REZOLSTOU štúdie fázy III TMC114FD2HTX3001 bola v 48. týždni priemerná zmena eGFR_{CG} oproti východiskovej hodnote $-11,1$ ml/min a priemerná zmena eGFR_{cystatín C} oproti východiskovej hodnote bola $+2,9$ ml/min/ $1,73$ m² v 48. týždni.

Pre viac informácií si pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť zložiek REZOLSTY sa hodnotila u dospievajúcich vo veku od 12 do menej ako 18 rokov s hmotnosťou najmenej 40 kg prostredníctvom klinického skúšania GS-US-216-0128 (predtým liečenie, virologicky suprimovaní pacienti, N = 7). Analýzy bezpečnosti tejto štúdie u dospievajúcich nezistili nové obavy týkajúce sa bezpečnosti v porovnaní so známym bezpečnostným profilom darunaviru a kobicistatu u dospelých jedincov.

Iné osobitné skupiny pacientov

Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití REZOLSTY u pacientov súčasne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C. Spomedzi 1 968 predtým liečených pacientov, ktorí užívali darunavir spolu s ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, bolo 236 pacientov infikovaných zároveň hepatitídou B alebo C. U súčasne infikovaných pacientov bola vyššia pravdepodobnosť počiatočného a náhleho zvýšenia hladiny pečeňových transamináz ako u pacientov bez chronickej vírusovej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s akútnym predávkovaním REZOLSTOU alebo darunavirom spolu s kobicistatom u ľudí sú obmedzené. Zdravým dobrovoľníkom sa darunavir podával vo forme perorálneho roztoku v jednorazových dávkach do 3 200 mg, resp. vo forme tabliet v jednorazových dávkach do 1 600 mg v kombinácii s ritonavírom bez toho, že by sa u nich pozorovali nežiaduce účinky.

V prípade predávkovania REZOLSTOU nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Liečba predávkovania REZOLSTOU zahŕňa všeobecné podporné opatrenia, vrátane sledovania vitálnych znakov a pozorovania klinického stavu pacienta. Vzhľadom na vysokú väzbu darunaviru a kobicistatu na plazmatické bielkoviny je nepravdepodobné, že by dialýza mala väčší význam pri eliminácii aktívnych látok z cirkulácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: systémové antivirotiká, antivirotiká na liečbu HIV infekcií, kombinácie, ATC kód: J05AR14

Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}M$). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabráňuje tvorbe zrelej infekčnej vírusovej častice.

Kobicistat je na mechanizme založený inhibítor cytochrómu P450 z podskupiny CYP3A. Inhibícia metabolizmu sprostredkovaného CYP3A kobicistatom zvyšuje systémovú expozíciu substrátom CYP3A, ako je darunavir, kde je obmedzená biologická dostupnosť a polčas je skrátený kvôli metabolizmu závislom na CYP3A.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratórnym kmeňom a klinickým izolátom HIV-1 a laboratórnym kmeňom HIV-2 v akútne infikovaných líniiach T-buniek, mononukleárných bunkách z periférnej krvi človeka a ľudských monocytov/makrofágov so strednými hodnotami EC_{50} v rozmedzí 1,2 až 8,5 nmol/l (0,7 až 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivírusovú aktivitu voči širokému spektru primárnych izolátov zo skupiny M HIV-1 (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O s hodnotami EC_{50} v rozmedzí od < 0,1 do 4,3 nmol/l.

Tieto hodnoty EC_{50} sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 μ mol/l do > 100 μ mol/l.

Kobicistat nemá žiadnu detekovateľnú antivirotickú aktivitu proti HIV-1 a neantagonizuje antivirotický účinok darunaviru.

Rezistencia

Selekcia vírusu rezistentného na darunavir z divokého typu HIV-1 *in vitro* trvala pomerne dlho (> 3 roky). Vyselektované vírusy neboli schopné rásť v prítomnosti darunaviru v koncentráciách nad 400 nmol/l. U vírusov vyselektovaných v týchto podmienkach a vykazujúcich zníženú citlivosť voči darunaviru (23 až 50-násobne) sa v géne pre proteázu zistili substitúcie 2 až 4 aminokyselín. Zníženú citlivosť vznikajúcich vírusov na darunavir v selekcii nie je možné vysvetliť vznikom týchto mutácií proteázy.

Profil rezistencie REZOLSTY je riadený darunavirom. Kobicistat nevyberá žiadne mutácie rezistencie HIV vzhľadom na jeho nedostatok antivírusovej aktivity. Profil rezistencie REZOLSTY je podložený dvomi klinickými štúdiami fázy III uskutočnenými s darunavirom/ritonavikom u doposiaľ neliečených pacientov (ARTEMIS) a predtým liečených pacientov (ODIN) a analýzou údajov zo 48 týždňov štúdie GS-US-216-130 u doposiaľ neliečených a predtým liečených pacientov.

Nízke miery rozvoja rezistencie vírusu HIV-1 sú pozorované u pacientov predtým neliečených ART, ktorí sú po prvýkrát liečení REZOLSTOU alebo darunavirom/ritonavikom 800/100 mg jedenkrát denne v kombinácii s inou ART, a u pacientov predtým liečených ART bez mutácií vedúcich k rezistencii voči darunaviru, ktorí dostávajú REZOLSTU alebo darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne v kombinácii s inou ART. Tabuľka nižšie zobrazuje vývoj mutácií HIV-1 proteázy a stratu citlivosti voči HIV PI pri virologickom zlyhaní v závere liečby v štúdiách GS-US-216-130, ARTEMIS a ODIN.

| | GS-US-216-130 ^a | | ARTEMIS ^b | ODIN ^b | |
|---|--|--|---|--|--|
| | Pacienti bez predchádzajúcej liečby darunavir/kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne N = 295 | Pacienti s predchádzajúcou liečbou darunavir/kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne N = 18 | Pacienti bez predchádzajúcej liečby darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 343 | Pacienti s predchádzajúcou liečbou darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 294 | Pacienti s predchádzajúcou liečbou darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne N = 296 |
| Počet pacientov s virologických zlyhaním a údajmi o genotype, u ktorých sa vyvinuli mutácie ^c v závere liečby, n/N | | | | | |
| Primárne (významné) mutácie PI | 0/8 | 1/7 | 0/43 | 1/60 | 0/42 |
| PI RAM | 2/8 | 1/7 | 4/43 | 7/60 | 4/42 |
| Počet pacientov s virologických zlyhaním a údajmi o fenotype, ktoré svedčia o strate citlivosti voči PI v závere v porovnaní so začiatkom liečby ^d , n/N | | | | | |
| HIV PI | | | | | |
| darunavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/41 |
| amprenavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/40 |
| atazanavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 2/56 | 0/40 |
| indinavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 2/57 | 0/40 |
| lopinavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 1/58 | 0/40 |
| sachinavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 0/56 | 0/40 |
| tipranavir | 0/8 | 0/7 | 0/39 | 0/58 | 0/41 |

^a Virologické zlyhania vybrané pre testovanie rezistencie boli definované ako: nikdy nepotlačené: zníženie HIV-1 RNA < 1 log₁₀ oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópií/ml v 8. týždni, potvrdené pri nasledujúcej návšteve; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópií/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml alebo potvrdeným zvýšením > 1 log₁₀ HIV-1 RNA od nadiaru; prerušenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópií/ml pri poslednej návšteve

^b Virologické zlyhania založené na TLOVR ne-VF cenzurovanom algoritme (HIV-1 RNA > 50 kópií/ml)

^c Zoznamy IAS-USA

^d V štúdií GS-US-216-130 nebol známy východiskový fenotyp.

Skrížená rezistencia

Pri virologických zlyhaniach v štúdií GS-US-216-130 sa nepozorovala žiadna skrížená rezistencia s inými HIV PI. Pre informácie o štúdiách ARTEMIS a ODIN si pozrite tabuľku uvedenú vyššie.

Klinické výsledky

Antiretrovirový účinok REZOLSTY je daný jeho zložkou darunavir. Účinok kobicistatu na zlepšenie farmakokinetiky darunaviru sa preukázal vo farmakokinetických štúdiách. V týchto farmakokinetických štúdiách bola expozícia darunaviru 800 mg posilnená kobicistatom 150 mg v súlade s expozíciou pri posilnení ritonavírom 100 mg. Darunavir ako zložka REZOLSTY je bioekvivalentný s darunavírom 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne podávanými ako samostatné lieky (pozri časť 5.2).

Dôkaz účinnosti REZOLSTY jedenkrát denne je založený na analýze 48-týždňových údajov z klinickej štúdie GS-US-216-130 u pacientov doposiaľ neliečených ART a u pacientov liečených ART, zo štúdie TMC114FD2HTX3001 u pacientov doposiaľ neliečených ART a z dvoch štúdií fázy III ARTEMIS a ODIN uskutočnených s darunavírom/ritonavírom 800/100 mg q.d. u pacientov doposiaľ neliečených ART a u pacientov liečených ART, v tomto poradí.

Opis klinických štúdií s REZOLSTOU u dospelých

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 150 mg kobicistatu jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART a u pacientov liečených ART

GS-US-216-130 je otvorená štúdia fázy III s jednou skupinou, hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť darunaviru s kobicistatom u 313 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 (295 doposiaľ neliečených a 18 predtým liečených). Títo pacienti dostávali darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne

s optimalizovaným základným režimom (OBR), zvoleným skúšajúcim, ktorý sa skladal z 2 aktívnych NRTI.

Pacienti infikovaní HIV-1, ktorí boli vhodní pre túto štúdiu, mali skriningový genotyp nevykazujúci žiadne RAM darunaviru a plazmatické hladiny HIV-1 RNA $\geq 1\ 000$ kópií/ml. Tabuľka nižšie zobrazuje údaje o účinnosti z analýzy 48 týždňov štúdie GS-US-216-130:

| | GS-US-216-130 | | |
|--|--|---|--|
| Výsledky v 48. týždni | Pacienti bez predchádzajúcej liečby darunavir/kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N = 295 | Pacienti s predchádzajúcou liečbou darunavir/ kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N = 18 | Všetci pacienti darunavir/kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + OBR N = 313 |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a | 245 (83,1 %) | 8 (44,4 %) | 253 (80,8 %) |
| medián zmeny v HIV-1 RNA log oproti východiskovej hodnote (log ₁₀ kópií/ml) | -3,01 | -2,39 | -2,97 |
| priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote ^b | +174 | +102 | +170 |

^a Dopotčítanie podľa algoritmu TLOVR

^b Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)

Účinnosť kombinácie fixnej dávky darunaviru/kobicistatu 800/150 mg jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART

TMC114FD2HTX3001 je randomizovaná, aktívne kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy III, ktorá má vyhodnotiť účinnosť a bezpečnosť darunaviru/kobicistatu/emtricitabínu/tenofovir alafenamidu oproti kombinácii fixnej dávky darunaviru/kobicistatu + emtricitabín/tenofovir disoproxil fumarát. V liečebnom ramene s kombináciou fixnej dávky darunaviru/kobicistatu bolo liečených 363 doposiaľ neliečených dospelých pacientov infikovaných vírusom HIV-1.

Pacienti infikovaní vírusom HIV-1, ktorí boli spôsobilí na zaradenie do tejto štúdie, mali plazmatickú hladinu HIV-1 RNA $\geq 1\ 000$ kópií/ml. V tabuľke nižšie sú uvedené 48-týždňové údaje o účinnosti ramena s darunavirom/kobicistatom v štúdiu TMC114FD2HTX3001:

| | TMC114FD2HTX3001 (rameno darunavir/kobicistat) |
|---|---|
| Výsledok v 48. týždni | Doposiaľ neliečení darunavir/kobicistat 800/150 mg jedenkrát denne + emtricitabín/tenofovir disoproxil fumarát N = 363 |
| HIV1 RNA < 50 kópií/ml ^a | 321 (88,4 %) |
| Virologické zlyhanie ^a | 12 (3,3 %) |
| Virologické údaje nie sú k dispozícii v 48-týždňovom okne ^a | 30 (8,3 %) |
| Priemerná zmena počtu buniek CD4+ od východiskovej hodnoty ^b | +173,8 |

^a Imputácie podľa Snapshot algoritmu.

^b Tí, ktorí nedokončili, sú imputovaní medzi tých, u ktorých liečba zlyhala: pacienti, ktorí predčasne prerušili štúdiu, sú imputovaní so zmenou rovnajúcou sa 0

Opis klinických štúdií s darunavirom/ritonavirovom u dospelých

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov doposiaľ neliečených ART

Dôkaz účinnosti darunaviru/ritonaviru 800/100 mg jedenkrát denne je založený na analýze 192-týždňových údajov z randomizovanej, kontrolovanej, otvorenej štúdie fázy III ARTEMIS u pacientov infikovaných HIV-1, ktorí doposiaľ neboli liečení antiretrovírusovou liečbou, v porovnaní s darunavirom/ritonavirovom 800/100 mg jedenkrát denne s lopinavirom/ritonavirovom 800/200 mg denne (užívané dvakrát denne, alebo jedenkrát denne). Obe ramená používali fixný základný režim, ktorý pozostával z tenofovir disoproxil fumarátu 300 mg jedenkrát denne a emtricitabínu 200 mg jedenkrát denne.

Nižšie uvedená tabuľka uvádza údaje 48-týždňovej a 96-týždňovej analýzy účinnosti zo štúdie ARTEMIS:

| ARTEMIS | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|---|
| Výsledky | 48. týždeň ^a | | | 96. týždeň ^b | | |
| | darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 343 | lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N = 346 | Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu) | darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 343 | lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N = 346 | Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^c Všetci pacienti | 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 |
| S východiskovou HIV-RNA < 100 000 | 85,8 % (194/226) | 84,5 % (191/226) | 1,3 % (-5,2; 7,9) ^d | 80,5 % (182/226) | 75,2 % (170/226) | 5,3 % (-2,3; 13,0) ^d |
| S východiskovou HIV-RNA ≥ 100 000 | 79,5 % (93/117) | 66,7 % (80/120) | 12,8 % (1,6; 24,1) ^d | 76,1 % (89/117) | 62,5 % (75/120) | 13,6 % (1,9; 25,3) ^d |
| S východisko- vým počtom buniek CD4+ < 200 | 79,4 % (112/141) | 70,3 % (104/148) | 9,2 % (-0,8; 19,2) ^d | 78,7 % (111/141) | 64,9 % (96/148) | 13,9 % (3,5; 24,2) ^d |
| S východisko- vým počtom buniek CD4+ ≥ 200 | 86,6 % (175/202) | 84,3 % (167/198) | 2,3 % (-4,6; 9,2) ^d | 79,2 % (160/202) | 75,3 % (149/198) | 4,0 % (-4,3; 12,2) ^d |
| priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /l) ^e | +137 | +141 | | +171 | +188 | |

^a Údaje založené na analýzach v 48. týždni

^b Údaje založené na analýzach v 96. týždni

^c Dopočítanie podľa algoritmu TLOVR

^d Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovedi

^e Pacienti, ktorí neukončili liečbu, sú počítaní ako zlyhanie: pacientom, ktorí prerušili liečbu predčasne, sa priradí zmena rovná nule.

V 48-týždňovej analýze sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavirovom, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) populácii aj u pacientov sledovaných v protokole (OP, z angl. On Protocol). Tieto výsledky sa potvrdili v analýze údajov 96-týždňovej liečby v štúdiu ARTEMIS. Tieto výsledky boli zachované do 192. týždňa liečby v štúdiu ARTEMIS.

Účinnosť darunaviru 800 mg jedenkrát denne užívaného so 100 mg ritonaviru jedenkrát denne u pacientov predtým liečených ART

ODIN je randomizovaná otvorená štúdia fázy III porovnávajúca darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne a darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne u pacientov infikovaných HIV-1 predtým liečených ART, u ktorých skriningové vyšetrenie rezistencie genotypu nepreukázalo RAM voči darunaviru (t. j. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a skriningové vyšetrenie HIV-1 RNA bolo > 1 000 kópií/ml. Analýza účinnosti je založená na liečbe trvajúcej 48 týždňov (pozri tabuľku nižšie). Obe ramená použili optimalizovaný základný režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

| ODIN | | | |
|---|---|--|--|
| Výsledky | 48. týždeň | | |
| | darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N = 294 | darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N = 296 | Rozdiel v liečbe (95 % IS rozdielu) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml ^a | 72,1 % (212) | 70,9 % (210) | 1,2 % (-6,1; 8,5) ^b |
| S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml) | | | |
| < 100 000 | 77,6 % (198/255) | 73,2 % (194/265) | 4,4 % (-3,0; 11,9) |
| ≥ 100 000 | 35,9 % (14/39) | 51,6 % (16/31) | -15,7 % (-39,2; 7,7) |
| S východiskovým počtom buniek CD4+ (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) |
| S kmeňom HIV-1 | | | |
| Typ B | 70,4 % (126/179) | 64,3 % (128/199) | 6,1 % (-3,4; 15,6) |
| Typ AE | 90,5 % (38/42) | 91,2 % (31/34) | -0,7 % (-14,0; 12,6) |
| Typ C | 72,7 % (32/44) | 78,8 % (26/33) | -6,1 % (-2,6; 13,7) |
| Iné ^c | 55,2 % (16/29) | 83,3 % (25/30) | -28,2 % (-51,0; -5,3) |
| priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 ⁶ /l) ^e | +108 | +112 | -5 ^d (-25; 16) |

^a Dovočítanie podľa algoritmu TLOVR

^b Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovedi

^c Kmene A1, D, F1, G, K, CRF02_AG, CRF12_BF a CRF06_CPX

^d Rozdiel stredných hodnôt

^e Posledné pozorovanie sa dovočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward).

V 48. týždni sa non-inferiorita vo virologickej odpovedi na liečbu darunavirom/ritonavírom 800/100 mg jedenkrát denne, definovaná ako percento pacientov s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml, v porovnaní s darunavirom/ritonavírom 600/100 mg dvakrát denne, dokázala (pri dopredu definovanej hranici non-inferiority 12 %) v oboch populáciách, Intent-To-Treat (ITT) populácii aj u pacientov sledovaných v protokole (On Protocol).

REZOLSTA sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10⁶/l (pozri časti 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

Pediatrická populácia

Použitie REZOLSTY u dospievajúcich pacientov vo veku od 12 rokov do menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg je podporené skúšaniami u dospelých a skúšaním GS-US-216-0128 u dospievajúcich infikovaných vírusom HIV-1, v ktorom sa hodnotili zložky REZOLSTY. Ďalšie podporné informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností darunaviru a kobicistatu.

V otvorenom skúšaní fázy II/III GS-US-2160128 sa hodnotila účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetika darunaviru 800 mg a kobicistatu 150 mg (podávané ako samostatné tablety) a najmenej 2 NRTI u 7 dospievajúcich predtým liečených virologicky suprimovaných pacientov infikovaných HIV-1 (pozri časť 5.2). Pacienti boli na stabilnom antiretrovírusovom režime (najmenej 3 mesiace), ktorý sa skladal z darunaviru podávaného s ritonavírom v kombinácii s dvoma NRTI. Prešli z ritonavíru na kobicistat 150 mg jedenkrát denne a pokračovali darunavírom (N = 7) a dvoma NRTI.

| Virologický výsledok dospievajúcich s predchádzajúcou liečbou ART a s virologickou supresiou v 48. týždni | |
|--|---|
| GS-US-216-0128 | |
| Výsledky v 48. týždni | Darunavir/kobicistat + najmenej 2 NRTI (N = 7) |
| HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa FDA Snapshot Approach | 85,7 % (6) |
| Medián zmeny CD4+ od východiskovej hodnoty ^a | -6,1 % |
| Medián zmeny počtu CD4+ buniek od východiskovej hodnoty ^a | -342 buniek/mm ³ |

^a Žiadne dopočítanie (údaje získané pozorovaním)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s REZOLSTOU v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe infekcie HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V štúdií biologickej dostupnosti sa ukázalo, že expozícia darunaviru je porovnateľná medzi REZOLSTOU a darunavírom/ritonavírom 800/100 mg q.d. v rovnovážnom stave a po jedle u zdravých osôb.

Bioekvivalencia medzi REZOLSTOU a darunavírom/kobicistatom 800/150 mg užívanými súčasne ako samostatné látky sa stanovila u zdravých osôb nalačno a po jedle.

Absorpcia

Darunavir

Absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní samotného darunaviru v dávke 600 mg je približne 37 %.

Po perorálnom podaní REZOLSTY zdravým dobrovoľníkom sa darunavir rýchlo absorboval. Maximálna plazmatická koncentrácia darunaviru v prítomnosti kobicistatu sa obvyčajne dosiahne v priebehu 3 až 4,5 hodín. Po perorálnom podaní REZOLSTY zdravým dobrovoľníkom boli maximálne plazmatické koncentrácie kobicistatu pozorované 2 až 5 hodín po podaní dávky.

Keď sa užíva s jedlom, je relatívna expozícia darunaviru 1,7-násobne vyššia v porovnaní s užitím bez jedla. Z toho dôvodu sa tablety REZOLSTY majú užívať spolu s jedlom. Druh jedla nemá vplyv na expozíciu REZOLSTE.

Distribúcia

Darunavir

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny. Darunavir sa viaže najmä na plazmatický α_1 -kyslý glykoproteín.

Po intravenóznom podaní bol distribučný objem samotného darunaviru $88,1 \pm 59,0$ l (stredný \pm SD) a v prítomnosti 100 mg ritonavíru podávaného dvakrát denne bol zvýšený na $131 \pm 49,9$ l (stredný \pm SD).

Kobicistat

Približne 97 až 98 % kobicistatu sa viaže na plazmatické bielkoviny u ľudí a priemerný plazmatický pomer jeho koncentrácie v krvi bol približne 2.

Biotransformácia

Darunavir

In vitro štúdie využívajúce mikrozómy pečene človeka (human liver microsomes, HLM) naznačujú, že darunavir sa metabolizuje najmä oxidatívnym metabolizmom. Darunavir sa výrazne metabolizuje prostredníctvom systému CYP v pečeni a takmer výlučne prostredníctvom izoenzýmu CYP3A4. V štúdiu skúmajúcej aplikáciu darunaviru označeného rádioaktívnym ¹⁴C zdravým dobrovoľníkom sa zistilo, že väčšina rádioaktivity v plazme po jednorazovom podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg pochádzala z pôvodného liečiva. U ľudí sa zistila prítomnosť najmenej 3 oxidatívnych metabolitov darunaviru, pričom všetky z nich mali aktivitu proti divokému typu HIV najmenej 10x nižšiu ako darunavir.

Kobicistat

Kobicistat je metabolizovaný prostredníctvom CYP3A (hlavná)- a CYP2D6 (menej významná)-sprostredkovej oxidácie a nepodlieha glukuronidácii. Po perorálnom podaní ¹⁴C-kobicistatu, 99 % cirkulujúcej rádioaktivity v plazme bol nezmenený kobicistat. Nízke hladiny metabolitov sú pozorované v moči a v stolici a neprispievajú k CYP3A inhibičnej aktivite kobicistatu.

Eliminácia

Darunavir

Po podaní darunaviru s ritonavírom v dávke 400/100 mg označeného rádioaktívnym ¹⁴C sa 79,5 % rádioaktivity zachytilo v stolici a 13,9 % rádioaktivity sa zachytilo v moči. Rádioaktivita nezmeneného darunaviru v stolici predstavovala 41,2 % a v moči predstavovala 7,7 % z podanej dávky. Terminálny polčas eliminácie darunaviru podávaného v kombinácii s ritonavírom bol približne 15 hodín.

Klírens darunaviru (150 mg) podaného intravenózne v monoterapii bol 32,8 l/h, kým pri kombinácii s nízko dávkovaným ritonavírom 5,9 l/h.

Kobicistat

Po perorálnom podaní ¹⁴C-kobicistatu, 86 % dávky bolo objavených v stolici a 8,2 % v moči. Stredný terminálny plazmatický polčas kobicistatu po podaní REZOLSTY je približne 3–4 hodiny.

Osobitné skupiny populácie

Pediatrická populácia

Dostupné farmakokinetické údaje o rôznych zložkách REZOLSTY naznačujú, že v expozícii medzi dospelými a dospievajúcimi neboli žiadne klinicky významné rozdiely. Farmakokinetika darunaviru 800 mg súbežne podávaného s kobicistatom 150 mg pediatrickým pacientom sa ďalej skúmala u 7 dospievajúcich vo veku 12 až menej ako 18 rokov a s hmotnosťou najmenej 40 kg, ktorí dostali darunavir 800 mg súbežne s kobicistatom 150 mg v štúdiu GS-US-216-0128. Geometrické priemery expozícií dospievajúcich (AUC_{tau}) boli podobné pre darunavir a zvýšené o 19 % pre kobicistat v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u dospelých, ktorí dostali darunavir 800 mg súbežne podávaný s kobicistatom 150 mg v štúdiu GS-US-216-0130. Rozdiel pozorovaný pri kobicistate sa nepovažoval za klinicky relevantný.

| | Dospelí v štúdiu GS-US-216-0130, 24. týždeň (Referencia)^a Priemer (% CV) GLSM | Dospievajúci v štúdiu GS-US-216-0128, 10. deň (Test)^b Priemer (% CV) GLSM | GLSM ratio (90 % IS) (Test/Referencia) |
|---|---|---|---|
| N | 60 ^c | 7 | |
| DRV FK parameter | | | |
| AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d | 81 646 (32,2) 77 534 | 80 877 (29,5) 77 217 | 1,00 (0,79-1,26) |
| C _{max} (ng/ml) | 7 663 (25,1) 7 422 | 7 506 (21,7) 7 319 | 0,99 (0,83-1,17) |
| C _{tau} (ng/ml) ^d | 1 311 (74,0) 947 | 1 087 (91,6) 676 | 0,71 (0,34-1,48) |
| COBI FK parameter | | | |
| AUC _{tau} (h.ng/ml) ^d | 7 596 (48,1) 7 022 | 8 741 (34,9) 8 330 | 1,19 (0,95-1,48) |
| C _{max} (ng/ml) | 991 (33,4) 945 | 1 116 (20,0) 1 095 | 1,16 (1,00-1,35) |
| C _{tau} (ng/ml) ^d | 32,8 (289,4) 17,2 ^e | 28,3 (157,2) 22,0 ^e | 1,28 (0,51-3,22) |

^a 24. týždeň intenzívneho hodnotenia FK u subjektov užívajúcich DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^b 10. deň intenzívneho hodnotenia FK u subjektov užívajúcich DRV 800 mg + COBI 150 mg.

^c n = 59 pre AUC_{tau} a C_{tau}.

^d Koncentrácia pred dávkou (0. hodina) bola použitá ako náhrada pre koncentráciu v 24. hodine za účelom odhadu AUC_{tau} a C_{tau} v štúdiu GS-US-216-0128.

^e n = 57 a n = 5 pre GLSM C_{tau} v štúdiu GS-US-216-0130 a štúdiu GS-US-216-0128, v tomto poradí.

Starší ľudia

Darunavir

K dispozícii sú obmedzené informácie o tejto populácii. Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov s infekciou HIV sa zistilo, že farmakokinetika darunaviru sa výraznejšie nelíši u pacientov s infekciou HIV vo vekovom rozmedzí od 18 do 75 rokov (n = 12, vek ≥ 65 rokov) (pozri časť 4.4). U pacientov starších ako 65 rokov boli k dispozícii iba obmedzené údaje.

Kobicistat

Farmakokinetika kobicistatu sa u starších ľudí (vo veku 65 rokov a starších) naplno nehodnotila.

Pohlavie

Darunavir

Pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa u žien s infekciou HIV zistila mierne vyššia expozícia voči darunaviru (o 16,8 %) ako u mužov infikovaných HIV. Tento rozdiel nemá žiadny klinický význam.

Kobicistat

Pri kobicistate neboli medzi pohlaviami zaznamenané žiadne klinicky relevantné rozdiely vo farmakokinetike.

Porucha funkcie obličiek

REZOLSTA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Darunavir

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s ¹⁴C rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavirom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

Aj keď sa podávanie darunaviru nesledovalo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pri analýze farmakokinetiky v rôznych populáciách pacientov sa zistilo, že stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu: 30–60 ml/min, n = 20) nemá väčší vplyv na farmakokinetiku darunaviru u pacientov s infekciou HIV (pozri časti 4.2 a 4.4).

Kobicistat

Štúdia farmakokinetiky kobicistatu sa uskutočnila u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (odhadovaný klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min), ktorí neboli infikovaní HIV-1. Medzi osobami s ťažkou poruchou funkcie obličiek a zdravými osobami neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike kobicistatu, v súlade s nízkym renálnym klírensom kobicistatu.

Porucha funkcie pečene

REZOLSTA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Darunavir

Darunavir sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. V štúdiu s opakovaným podaním darunaviru/ritonaviru (600/100 mg) dvakrát denne sa preukázalo, že celkové koncentrácie darunaviru v plazme u subjektov s miernou (Childova-Pughova trieda A, n = 8) a stredne ťažkou (Childova-Pughova trieda B, n = 8) poruchou funkcie pečene boli porovnateľné s tými u zdravých subjektov. Koncentrácie voľného darunaviru boli približne o 55 % (Childova-Pughova Trieda A) a 100 % (Childova-Pughova trieda B) vyššie. Klinický význam tohto nárastu nie je známy, preto treba darunavir/ritonavir užívať so zvýšenou opatrnosťou. Účinok závažného pečeneového poškodenia na farmakokinetiku darunaviru nebol dosiaľ študovaný (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Kobicistat

Kobicistat sa metabolizuje a eliminuje prevažne v pečeni. Štúdia farmakokinetiky kobicistatu sa uskutočnila u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B), ktorí neboli infikovaní HIV-1. Medzi osobami so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene a zdravými osobami neboli pozorované žiadne významné rozdiely vo farmakokinetike kobicistatu. U pacientov s ľahkou a stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky REZOLSTY. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) na farmakokinetiku kobicistatu sa neskúmal.

Koinfekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

V klinických štúdiách neboli k dispozícii dostatočné farmakokinetické údaje pre stanovenie vplyvu infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C na farmakokinetiku darunaviru a kobicistatu (pozri časti 4.4 and 4.8).

Gravidita a obdobie po pôrode

Liečba REZOLSTOU počas gravidity vedie k nízkej expozícii darunaviru. U žien dostávajúcich REZOLSTU počas druhého trimestra gravidity boli priemerné intra-individuálne hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 49 %, 56 % a 92 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode; počas tretieho trimestra gravidity boli hodnoty celkovej C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} darunaviru o 37 %, 50 % a 89 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Bola tiež výrazne znížená neviazaná frakcia, vrátane zníženia hladín C_{min} okolo 90 %. Hlavnou príčinou týchto nízkych expozícií je výrazné zníženie expozície kobicistatu v dôsledku indukcie enzýmu súvisiaceho s graviditou (pozri nižšie).

| Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podaní darunaviru/kobicistatu 800/150 mg jedenkrát denne v rámci antivirotického režimu, počas druhého trimestra gravidity, tretieho trimestra gravidity a po pôrode | | | |
|---|--|--|---|
| Farmakokinetika celkového darunaviru (priemer ± SD) | Druhý trimester gravidity (n = 7) | Tretí trimester gravidity (n = 6) | Obdobie po pôrode (6-12 týždňov) (n = 6) |
| C_{max} , ng/ml | 4 340 ± 1 616 | 4 910 ± 970 | 7 918 ± 2 199 |
| AUC_{24h} , ng.h/ml | 47 293 ± 19 058 | 47 991 ± 9 879 | 99 613 ± 34 862 |
| C_{min} , ng/ml | 168 ± 149 | 184 ± 99 | 1 538 ± 1 344 |

Expozícia kobicistatu bola počas gravidity nižšia, čo potenciálne vedie k zníženému posilneniu darunaviru. Počas druhého trimestra gravidity boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode. Počas tretieho trimestra gravidity boli C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 27 %, 49 % a 83 % nižšie, v tomto poradí, v porovnaní s obdobím po pôrode.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Darunavir

Toxikologické štúdie so samotným darunavirom sa vykonali v dávkovaní až do klinických hladín u myší, potkanov a psov, kým štúdie s jeho kombináciou s ritonavírom sa vykonali u potkanov a psov.

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u myší, potkanov a psov sa zistili len obmedzené účinky liečby darunavirom. Identifikovaným cieľovým orgánom u hlodavcov bol hemopoetický systém, koagulačný systém, pečeň a štítna žľaza. Pozoroval sa premenlivý, ale mierny pokles parametrov v súvislosti s erytrocytmi spolu s predĺžením aktivovaného parciálneho tromboplastínového času.

Zmeny boli pozorované v pečeni (hypertrofia hepatocytov, vakuolizácia, zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov) a štítnej žľazy (folikulárna hypertrofia). U laboratórnych potkanov viedla kombinácia darunaviru s ritonavírom k miernemu zvýšeniu účinku na parametre červených krviniek, pečene a štítnu žľazu a k zvýšeniu incidencie ostrovčekov fibrózy v pankrease (iba u samcov laboratórnych potkanov) v porovnaní so samotným darunavirom. U psov sa nepozorovali žiadne väčšie známky toxicity ani cieľové orgány toxicity pri rovnakej expozícii ako u človeka, ktorý užíva odporučené dávky.

V štúdiu u potkanov bol znížený počet corpora lutea a implantácií v prípade maternálnej toxicity. Na druhej strane sa nepozorovali žiadne účinky na párenie alebo plodnosť po podávaní darunaviru v dávkach do 1 000 mg/kg/deň a pri expozícii (AUC - 0,5-násobok) nižšej ako u človeka dostávajúceho odporučené dávky. Pri podávaní rovnako veľkých dávok samotného darunaviru sa u potkanov a králikov nepozorovala teratogenita podobne ako u myší dostávajúcich darunavir v kombinácii s ritonavírom. Stupeň expozície bol nižší ako u človeka dostávajúceho odporučené dávky. Pri hodnotení prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov, darunavir podávaný samostatne alebo v kombinácii s ritonavírom viedol k prechodnému zníženiu prírastku telesnej hmotnosti u dojčených mláďat a došlo k miernemu oneskoreniu v otvorení očí a uší. Darunavir v kombinácii s ritonavírom spôsobil zníženie prežívania mláďat, ktoré sa prejavilo nepriaznivou odpoveďou v 15. deň laktácie a znížením počtu mláďat, ktoré prežili počas laktácie. Tieto účinky môžu byť prisúdené sekundárnej expozícii liečiva u mláďat prostredníctvom materského mlieka a/alebo maternálnej toxicity. Darunavir podávaný ako samotný alebo v kombinácii s ritonavírom neovplyvnil žiadne funkcie po odstavení. U juvenilných laboratórnych potkanov, ktorí dostávali darunavir 23. - 26. deň, sa pozorovala zvýšená mortalita s kŕčmi u niektorých zvierat. Medzi 5. a 11. dňom života bola expozícia v plazme, pečeni a mozgu výrazne vyššia ako u dospelých laboratórnych potkanov po porovnateľných dávkach v mg/kg. Po 23. dni života bola expozícia porovnateľná s tou u dospelých potkanov. Zvýšená expozícia bola pravdepodobne aspoň čiastočne z dôvodu nezrelosti enzýmov metabolizujúcich liek u juvenilných zvierat. U juvenilných potkanov neboli pozorované žiadne úmrtia v súvislosti s liečbou dávkami 1 000 mg/kg darunaviru (jednorazová dávka) v 26. deň veku alebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) od 23. do 50. dňa veku a expozícia a profil toxicity boli porovnateľné s tými pozorovanými u dospelých potkanov.

REZOLSTA sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky z dôvodu nejasnosti ohľadom miery rozvoja hematoencefalickej bariéry a pečeňových enzýmov.

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpil v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov.

U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myší alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa nepovažujú za významné pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo vylučovanie hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru, keď sa podával s ritonavírom, 0,4- až 0,7-násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

Po dvoch rokoch podávania darunaviru pri expozíciách na úrovni alebo pod úrovňou expozícií u ľudí sa pozorovali zmeny na obličkách u myší (nefróza) a u potkanov (chronická progresívna nefropatia).

Darunavir nebol mutagénny ani genotoxický v súbore *in vitro* a *in vivo* testov vrátane bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test), chromozómovej aberácie v ľudských lymfocytoch a mikronukleového testu u myší *in vivo*.

Kobicistat

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V štúdiách vývojovej toxicity sa u potkanov a králikov nepozorovali žiadne teratogénne účinky. U potkanov sa vyskytli zmeny osifikácie chrbtice a sternebra plodu pri dávkach, ktoré vyvolali výraznú toxicitu u matky.

Štúdie *ex vivo* na králikoch a *in vivo* na psoch naznačujú, že kobicistat má nízky potenciál pre predĺženie QT a môže mierne predĺžiť interval PR a znížiť funkciu ľavej komory srdca pri priemerných koncentráciách aspoň 10-násobne vyšších ako expozície u ľudí pri odporúčanej dennej dávke 150 mg.

Dlhodobé štúdie karcinogenity kobicistatu u potkanov odhalili tumorogénny potenciál špecifický pre tento zvierací druh, ktorý nie je považovaný za významný u človeka. Dlhodobá štúdia karcinogenity u myší neodhalila žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hypromelóza
Oxid kremičitý, koloidný
Celulóza, mikrokryštalická silicifikovaná
Krospovidón
Stearan horečnatý

Obal tablety

Polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný
Makrogol 3350
Oxid titaničitý
Mastenec
Červený oxid železitý
Čierny oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6 týždňov po otvorení fľaše.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela fľaša z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE) obsahujúca 30 tabliet, zabezpečená detským bezpečnostným uzáverom z polypropylénu (PP) a fóliou.

Balenie s jednou fľašou.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/967/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2020

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.