

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

REZOLSTA 800 mg/150 mg potahované tablety
REZOLSTA 675 mg/150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

REZOLSTA 800 mg/150 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 800 mg darunaviru (jako ethanolát darunaviru) a 150 mg kobicistatu.

REZOLSTA 675 mg/150 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 675 mg darunaviru (jako ethanolát darunaviru) a 150 mg kobicistatu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

REZOLSTA 800 mg/150 mg potahované tablety

Růžová, oválná tableta o velikosti 23 mm x 11,5 mm, s vyraženým označením „800“ na jedné straně a „TG“ na straně druhé.

REZOLSTA 675 mg/150 mg potahované tablety

Zelená až tmavě zelená oválná tableta s půlicí rýhou o velikosti 21 mm x 10 mm s vyraženým označením „675“ na jedné straně a „TG“ na straně druhé.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek REZOLSTA je určen v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky k léčbě pacientů s infekcí způsobenou virem lidské imunodeficiency-1 (HIV-1) u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 6 let a starších s tělesnou hmotností nejméně 25 kg).

K nasazení přípravku REZOLSTA mají vést genotypové testy (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena ošetřujícím lékařem, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Dospělí a pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

Pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování je jedna tableta obsahující 800 mg darunaviru/150 mg kobicistatu jednou denně užívaná s jídlem.

Pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

Podávání jedné tablety obsahující 800 mg darunaviru/150 mg kobicistatu jednou denně spolu s jídlem lze použít u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, u kterých však nejsou přítomny mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet CD4+ buněk ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1).

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

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 25 kg až méně než 40 kg

Pediatrickí pacienti dosud neléčení antiretrovirotiky

Doporučené dávkování je jedna tableta obsahující 675 mg darunaviru/150 mg kobicistatu jednou denně užívaná s jídlem.

Pediatrickí pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

Podávání jedné tablety obsahující 675 mg darunaviru/150 mg kobicistatu jednou denně spolu s jídlem lze použít u pacientů s předchozí expozicí antiretrovirotikům, u kterých však nejsou přítomny mutace spojené s rezistencí k darunaviru (DRV RAMs)* a kteří mají HIV-1 RNA v plazmě < 100 000 kopií/ml a počet buněk CD4+ ≥ 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.1).

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

U všech ostatních pacientů již dříve léčených antiretrovirotiky nebo není-li dostupné testování genotypu HIV-1, není užívání přípravku REZOLSTA vhodné a má být užitá jiná antiretrovirová léčba. Informace o dávkování jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku dalších antiretrovirotik.

Doporučení při vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku REZOLSTA do 12 hodin od doby obvyklého užívání, má být pacient poučen, aby užil předepsanou dávku spolu s jídlem co nejdříve. Pokud si vynechání uvědomí za dobu delší než 12 hodin od obvyklého užívání, nemá již zapomenutou dávku užívat, ale má pokračovat v obvyklém dávkovacím režimu.

Pokud bude pacient během 4 hodin po užití přípravku zvracet, je nutno co nejdříve užít další dávku přípravku REZOLSTA s jídlem. Pokud bude pacient zvracet po více než 4 hodinách po užití přípravku, nebude do doby plánovaného příštího pravidelného podání další dávku potřebovat.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Zkušenosti s podáváním v této populaci jsou omezené, proto má být přípravek REZOLSTA u pacientů starších 65 let užíván s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nejsou k dispozici farmakokinetická data týkající se užívání přípravku REZOLSTA.

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány játry. Na základě samostatných studií darunaviru/ritonaviru a kobicistatu u pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování, přípravek REZOLSTA je však u těchto pacientů nutno používat s opatrností.

Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné farmakokinetické údaje vztahující se k užívání darunaviru nebo kobicistatu. Těžká porucha funkce jater by mohla vést ke zvýšení expozice darunaviru a/nebo kobicistatu a zhoršení bezpečnostního profilu. Přípravek REZOLSTA se proto nesmí používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu v důsledku inhibice jeho tubulární sekrece. Přípravek REZOLSTA se nemá nasazovat u pacientů s clearance kreatininu nižší než 70 ml/min v případě, že je také podávána jakákoli další léčivá látka (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir-dipivoxil), která vyžaduje úpravu dávkování podle hodnoty clearance kreatininu (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Vzhledem k velmi omezené renální eliminaci kobicistatu a darunaviru nejsou u pacientů s poruchou funkce ledvin třeba žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky přípravku REZOLSTA. Darunavir, kobicistat nebo jejich kombinace dosud nebyly zkoumány u pacientů na dialýze, z toho důvodu není možné u těchto pacientů poskytnout žádná doporučení (viz bod 5.2).

Podrobnější informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího kobicistat.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost darunaviru v kombinaci s kobicistatem u pediatrických pacientů ve věku 3 až < 6 let nebo s tělesnou hmotností méně než 25 kg nebyly stanoveny. Zatím nejsou dostupné žádné údaje. Darunavir v kombinaci s kobicistatem se nemá podávat pediatrickým pacientům mladším 3 let z bezpečnostních důvodů týkajících se toxicity a mortality pozorované u juvenilních potkanů, kterým se darunavir podával do 23. až 26. dne věku (viz bod 5.3).

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/kobicistatem 800/150 mg během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru (viz body 4.4 a 5.2). Proto se tato kombinace nemá během těhotenství nasazovat a ženy, které během léčby přípravkem REZOLSTA otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.4 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit kombinaci darunavir/ritonavir.

Způsob podání

Perorální podání

Pro zajištění podání celé dávky darunaviru a kobicistatu se má tableta spolknout v celku.

Pacienty je nutno poučit, že mají přípravek REZOLSTA užít během 30 minut po jídle (viz body 4.5 a 5.2).

Dospělí a pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

U pacientů, kteří nejsou schopni spolknout tabletu 800 mg/150 mg v celku, lze tabletu rozdělit na dvě části pomocí řezačky tablet. Každá část se má užít ihned po rozdělení, aby se zajistilo, že se podá celá dávka.

Pediatrickí pacienti ve věku 6 let a starší s tělesnou hmotností nejméně 25 kg až méně než 40 kg

U pacientů, kteří nejsou schopni spolknout tabletu 675 mg/150 mg v celku, lze tuto tabletu s půlicí rýhou rozdělit ručně na dvě části. Každá část se má užít ihned po rozdělení, aby se zajistilo, že se podá celá dávka.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater.

Souběžné podání se silnými induktory CYP3A, jako jsou léčivé přípravky uvedené níže, vzhledem k možnosti ztráty terapeutického účinku (viz bod 4.5):

- karbamazepin, fenobarbital, fenytoin
- rifampicin
- lopinavir/ritonavir
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).

Souběžné podání s léčivými přípravky, jako jsou přípravky uvedené níže, vzhledem k možnosti závažných a/nebo život ohrožujících nežádoucích účinků (viz bod 4.5):

- alfuzosin
- amiodaron, bepridil, dronedaron, ivabradin, chinidin, ranolazin
- astemizol, terfenadin
- kolchicin, při použití u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5)
- rifampicin
- deriváty námelových alkaloidů (např. dihydroergotamin, ergometrin, ergotamin, methylergometrin)
- cisaprid
- dapoxetin
- domperidon
- naloxegol
- lurasidon, pimozid, kvetiapin, sertindol (viz bod 4.5)
- elbasvir/grazoprevir
- triazolam, midazolam podávaný perorálně (opatření u midazolamu podávaného parenterálně viz bod 4.5)
- sildenafil, je-li používán k léčbě plicní arteriální hypertenze, avanafil
- simvastatin, lovastatin a lomitapid (viz bod 4.5)
- tikagrelor.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Doporučuje se pravidelné hodnocení virologické odpovědi. V případě nedostatečné virologické odpovědi nebo její ztráty je nutno provést testování rezistence.

Darunavir se váže především na α_1 - kyselý glykoprotein. Tato proteinová vazba je závislá na koncentraci, která indikuje saturaci vazby. Proto nelze vyloučit vytěsnění léčivých přípravků vysoce vázaných na α_1 - kyselý glykoprotein (viz bod 4.5).

Pacienti již dříve léčení antiretrovirotiky

U již dříve léčených pacientů se přípravek REZOLSTA nemá podávat v případě, že pacienti vykazují jednu nebo více než jednu DRV-RAM nebo při HIV-1 RNA v plazmě $\geq 100\ 000$ kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk $\times 10^6/l$ (viz bod 4.2).

Kombinace s optimalizovaným základním režimem (OBR) jiným než ≥ 2 NRTI nebyla u této populace hodnocena. Omezené údaje jsou dostupné pro pacienty s jinými podtypy HIV-1 než B (viz bod 5.1).

Těhotenství

Bylo prokázáno, že léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg během druhého a třetího trimestru vede k nízké expozici darunaviru se snížením hladin C_{min} okolo 90 % (viz bod 5.2). Hladiny kobicistatu klesají a nemusí poskytovat dostatečnou potenciaci. Podstatné snížení expozice darunaviru může vést k virologickému selhání a ke zvýšenému riziku přenosu infekce HIV z matky na dítě. Proto se tato kombinace během těhotenství nemá nasazovat a ženy, které během léčby přípravkem REZOLSTA otěhotní, se mají převést na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.6). Jako alternativu lze zvážit darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

Starší pacienti

Vzhledem k tomu, že jsou dostupné pouze omezené údaje o užívání přípravku REZOLSTA u pacientů starších 65 let, je třeba věnovat těmto pacientům zvýšenou pozornost vzhledem k vyšší frekvenci snížené funkce jater a konkomitantních onemocnění nebo k jiné léčbě (viz body 4.2 a 5.2).

Závažné kožní reakce

Během klinického vývoje látek darunaviru/ritonaviru ($n = 3\,063$) byly u 0,4 % pacientů hlášeny závažné kožní reakce, které mohly být provázeny horečkou a/nebo zvýšením hladin aminotransferáz. Vzácně ($< 0,1$ %) byly hlášeny DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptom* = poléková kožní vyrážka s eozinofilií a celkovými příznaky) a Stevensův-Johnsonův syndrom a během postmarketingového používání byly hlášeny toxická epidermální nekrolýza a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza. V případě, že se objeví příznaky závažné kožní reakce, je nutno léčbu přípravkem REZOLSTA okamžitě ukončit. Příznaky mohou zahrnovat, ale nemusí být omezené na závažnou vyrážku nebo vyrážku provázenou horečkou, celkovou malátností, únavu, bolest svalů nebo kloubů, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, hepatitidu a/nebo eozinofilii.

Vyrážka se vyskytovala častěji u pacientů již dříve léčených kombinací darunavir/ritonavir + raltegravir než u pacientů léčených pouze kombinací darunaviru/ritonaviru bez raltegraviru nebo pouze raltegravirem bez kombinace darunaviru/ritonaviru (viz bod 4.8).

Alergie na sulfonamidy

Darunavir obsahuje sulfonamidovou složku. Přípravek REZOLSTA má být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na sulfonamidy.

Hepatotoxicita

U kombinace darunavir/ritonavir byla hlášena lékem vyvolaná hepatitida (např. akutní hepatitida, cytolytická hepatitida). Během klinického vývoje ($n = 3\,063$) byla hepatitida hlášena u 0,5 % pacientů dostávajících kombinovanou antiretrovirovou léčbu s kombinací darunavir/ritonavir. U pacientů s preexistující dysfunkcí jater, včetně chronické aktivní hepatitidy B nebo C, je zvýšené riziko abnormalit jaterních funkcí včetně závažných a potenciálně fatálních nežádoucích účinků na játra. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se informujte v příslušných souhrnech údajů o přípravku těchto léčivých přípravků.

Před zahájením léčby kombinací REZOLSTA je nutné provést náležitá laboratorní vyšetření a pacienty je během léčby nutno sledovat. U pacientů s chronickou hepatitidou, cirhózou nebo u pacientů, kteří měli před léčbou zvýšenou hladinu aminotransferáz, je nutno zvážit častější sledování AST/ALT zejména během několika počátečních měsíců léčby.

Dojde-li ke zhoršení jaterních funkcí (včetně klinicky významného zvýšení hladin jaterních enzymů a/nebo příznaků jako únava, anorexie, nauzea, žloutenka, tmavá moč, citlivost jater, hepatomegalie), je nutno okamžitě zvážit přerušeni nebo ukončení léčby.

Pacienti se souběžnými onemocněními

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost darunaviru a/nebo kobicistatu nebyly stanoveny u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Proto je užívání přípravku REZOLSTA u pacientů s těžkou poruchou funkce jater kontraindikováno. Vzhledem ke zvýšeným hladinám volného darunaviru v plazmě má být přípravek REZOLSTA používán s opatrností u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2, 4.3 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu v důsledku inhibice jeho tubulární sekrece. Tento vliv na hladiny kreatininu v séru, vedoucí ke snížení odhadované hladiny clearance kreatininu, je třeba vzít v úvahu při podávání přípravku REZOLSTA pacientům, u nichž se hodnoty odhadované clearance kreatininu používají jako měřítko jejich klinické léčby, včetně úpravy dávek souběžně podávaných léčivých přípravků. Podrobnější informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího kobicistat.

Léčbu přípravkem REZOLSTA nezahajujeme u pacientů s hodnotou clearance kreatininu nižší než 70 ml/min, pokud jsou současně užívány jeden nebo více přípravků, které vyžadují úpravu dávkování na základě hodnot clearance kreatininu (např. emtricitabin, lamivudin, tenofovir-disoproxil (jako fumarát, fosfát nebo sukcinát) nebo adefovir-dipivoxil) (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou nutná žádná zvláštní opatření nebo úpravy dávky. Vzhledem k tomu, že jsou darunavir a kobicistat vysoce vázány na plazmatické proteiny, je nepravděpodobné, že budou významně eliminovány hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou (viz body 4.2 a 5.2).

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by stanovily, zda souběžné podávání tenofovir-disoproxilu a kobicistatu je spojeno s vyšším rizikem nežádoucích účinků týkajících se ledvin ve srovnání s režimy, které zahrnují podávání tenofovir-disoproxilu bez kobicistatu.

Pacienti s hemofilií

Byly hlášeny případy zvýšeného krvácení, včetně spontánních kožních hematomů a krvácení do kloubů u pacientů s hemofilií A a B, kteří byli léčeni inhibitory HIV proteázy (HIV PI). Některým pacientům byl navíc podáván faktor VIII. Léčba HIV PI u více než poloviny hlášených případů pokračovala nebo byla obnovena, pokud došlo k jejímu ukončení. Třebaže mechanismus účinku nebyl objasněn, uvažovalo se o kauzální souvislosti. Pacienti s hemofilií mají být upozorněni na možnost zvýšené krvácivosti.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti není významný

průkaz spojení s touto léčbou. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu infekce HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Osteonekróza

Ačkoliv je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující užívání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi, vysoký BMI), případy osteonekrózy byly hlášeny zvláště u pacientů s pokročilým HIV onemocněním a/nebo u pacientů dlouhodobě léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií (CART). Pacientům má být doporučeno vyhledat lékaře, jestliže pociťují bolest kloubů, ztuhlost kloubů nebo obtíže při pohybu.

Imunorekonstituční zánětlivý syndrom (IRIS)

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí se v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) může dostavit zánětlivá reakce na dosud asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit závažné klinické stavy nebo zhoršení příznaků. Obvykle byly takovéto reakce pozorovány v prvních týdnech nebo měsících po zahájení CART. Relevantními příklady jsou retinitida vyvolaná cytomegalovirem, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumonie vyvolaná patogenem *Pneumocystis jiroveci* (dříve známa jako *Pneumocystis carinii*). Jakékoli zánětlivé projevy je nutné vyšetřit a v případě nutnosti zahájit léčbu. V klinických studiích s darunavirem v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru byla dále pozorována reaktivace infekce *herpes simplex virem* a *varicella-zoster virem*.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba jejich nástupu se velmi lišila a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.8).

Interakce s léčivými přípravky

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A a P-glykoproteinu (Pgp) byly hlášeny život ohrožující a fatální lékové interakce (viz bod 4.5).

Přípravek REZOLSTA nepodávejte v kombinaci s jinými antiretrovirovými, která vyžadují podporu farmakokinetiky, vzhledem k tomu, že doporučené dávkování pro takovou kombinaci nebylo dosud stanoveno. Přípravek REZOLSTA nepodávejte současně s přípravky obsahujícími ritonavir nebo kombinací obsahující ritonavir nebo kobicistat.

Na rozdíl od ritonaviru, kobicistat není induktorem CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 nebo UGT1A1. Při změně farmakologické podpory z ritonaviru na kobicistat, je v průběhu prvních dvou týdnů léčby přípravkem REZOLSTA zapotřebí zvláštní opatrnosti, a to zejména v případě, že současně podávaná léčiva byla titrována nebo byly jejich dávky upraveny při použití ritonaviru k optimalizaci farmakokinetiky.

Pomocné látky

REZOLSTA obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že přípravek REZOLSTA obsahuje darunavir a kobicistat, interakce, které byly identifikovány s darunavirem (v kombinaci s kobicistatem nebo nízkou dávkou ritonaviru) nebo s kobicistatem určují interakce, které mohou nastat při souběžném užívání přípravku REZOLSTA. Studie interakcí kombinace darunavir/kobicistat, darunavir/ritonavir a s kobicistatem byly provedeny pouze u dospělých.

Léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny darunavirem/kobicistatem

Darunavir je inhibitorem CYP3A, slabým inhibitorem CYP2D6 a inhibitorem P-gp. Kobicistat je inhibitor mechanismu CYP3A, a slabý inhibitor CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportéry P-glykoprotein (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Neočekává se, že by kobicistat inhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 nebo CYP2C19. Neočekává se, že by kobicistat indukoval CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 nebo P-gp (MDR1).

Současné užívání darunaviru/kobicistatu s léčivými přípravky metabolizovanými převážně CYP3A nebo transportovanými P-glykoproteinem (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3 může mít za následek zvýšení systémové expozice těchto přípravků, což by mohlo zvýšit nebo prodloužit jejich léčebný účinek a nežádoucí účinky (viz bod 4.3 nebo tabulka uvedená níže).

Přípravek REZOLSTA nesmí být kombinován s léčivý, jejichž eliminace je vysoce závislá na CYP3A, a u kterých je zvýšení systémové expozice doprovázeno výskytem závažných nežádoucích a život ohrožujících příhod (nízký terapeutický index).

Současné podávání přípravku REZOLSTA s léčivými přípravky, jejichž aktivní metabolit(y) se vytváří (vytvářejí) prostřednictvím CYP3A, může vést ke sníženým plazmatickým koncentracím tohoto aktivního metabolitu (těchto aktivních metabolitů), což může potenciálně vést ke ztrátě jejich terapeutického účinku. Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí uvedené níže.

Léčivé přípravky, které ovlivňují expozici darunaviru/kobicistatu

Darunavir a kobicistat jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A. U léčivých přípravků, které indukují aktivitu CYP3A, je možné očekávat zvýšení clearance darunaviru a kobicistatu s výsledným snížením plazmatických koncentrací darunaviru a kobicistatu (např. efavirenz, karbamazepin, fenytoin, fenobarbital, rifampicin, rifapentin, rifabutin, třezalka tečkovaná) (viz bod 4.3 a tabulka interakcí níže).

Současné užívání přípravku REZOLSTA a jiných léčivých přípravků, které inhibují CYP3A, může snižovat clearance darunaviru a kobicistatu a vést ke zvýšení plazmatických koncentrací darunaviru a kobicistatu (např. azolová antimykotika, jako klotrimazol). Tyto interakce jsou popsány v tabulce interakcí níže.

Přípravek REZOLSTA nepodávejte současně s přípravky obsahujícími ritonavir nebo kobicistat. Přípravek REZOLSTA nepodávejte v kombinaci s jeho komponentami (darunavirem nebo kobicistatem). Přípravek REZOLSTA nepodávejte v kombinaci s jinými antiretrovirovými, která vyžadují optimalizaci farmakokinetiky vzhledem k tomu, že doporučená dávkování pro takovou kombinaci nebyla dosud stanovena.

Tabulka interakcí

Očekávané interakce mezi přípravkem REZOLSTA a antiretrovirovými i jinými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže a zakládají se na interakcích s darunavirem/ritonavirem, darunavirem/kobicistatem a s kobicistatem.

Profil interakcí darunaviru je závislý na tom, zda je ritonavir nebo kobicistat užíván k optimalizaci farmakokinetiky, proto se doporučení k užívání darunaviru se souběžně podávanými léky mohou lišit. V tabulce níže je vyjmenováno, kdy se doporučení pro přípravek REZOLSTA liší o těch, kdy je darunavir posílen nízkou dávkou ritonaviru. Další informace jsou k dispozici v souhrnu údajů o přípravku PREZISTA.

Níže uvedený seznam příkladů lékových interakcí v tabulce 1 nezahrnuje všechny, a proto je nutné se seznámit s informacemi týkajícími se metabolismu, způsobů interakce, potenciálních rizik a specifických působení u každého z přípravků, které mají být podávány současně s přípravkem REZOLSTA.

Tabulka 1: Interakce a doporučené dávkování s jinými léčivými přípravky		
Příklady léčivých přípravků podle terapeutické oblasti	Interakce	Doporučení týkající se souběžného podávání
HIV ANTIRETROVIROTIKA		
<i>Inhibitory přenosu řetězce integrázou</i>		
Dolutegravir	Na základě teoretických úvah se neočekává vliv dolutegraviru na farmakokinetiku přípravku REZOLSTA.	Přípravek REZOLSTA a dolutegravir mohou být používány bez úpravy dávkování.
Raltegravir	Některá klinická hodnocení naznačují, že by raltegravir mohl způsobovat mírný pokles plazmatických koncentrací darunaviru.	V současnosti se účinek raltegraviru na plazmatické koncentrace darunaviru nejeví jako klinicky relevantní. Přípravek REZOLSTA a raltegravir mohou být podány společně bez úpravy dávkování.
<i>Nukleo(s)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanosin 400 mg jednou denně	Na základě teoretických úvah se neočekává žádná interakce vyplývající z mechanismu účinku.	Přípravek REZOLSTA podávaný současně s didanosinem lze použít bez úpravy dávkování. Pokud je didanosin podáván společně s přípravkem REZOLSTA, didanosin je nutno podávat na lačno 1 hodinu před nebo 2 hodiny po podání přípravku REZOLSTA (který je podáván s jídlem).

Tenofovir-disoproxil* *Studie byla provedena s tenofovir-disoproxil-fumarátem.	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci tenofoviru v plazmě. (inhibice P-glykoproteinu)	Přípravek REZOLSTA podávaný současně s tenofovir-disoproxilem lze použít bez úpravy dávkování. Pokud je užíván přípravek REZOLSTA v kombinaci s tenofovir-disoproxilem, může být indikováno sledování funkce ledvin, především u pacientů se základním systémovým onemocněním nebo onemocněním ledvin nebo u pacientů, kteří užívají nefrotoxické látky.
Emtricitabin/tenofovir-alafenamid	Tenofovir-alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Pokud se používá s přípravkem REZOLSTA, je doporučená dávka emtricitabinu/tenofovir-alafenamidu 200/10 mg jednou denně.
Abakavir Emtricitabin Lamivudin Stavudin Zidovudin	Vzhledem k různým způsobům vylučování ostatních NRTI (např. emtricitabinu, lamivudinu, stavudinu, zidovudinu), které jsou primárně vylučovány ledvinami, a abakaviru, jejichž metabolismus není zprostředkován CYP, se nepředpokládají interakce těchto léčiv a přípravku REZOLSTA.	Kombinaci přípravku REZOLSTA s těmito NRTIs lze použít bez úpravy dávkování.
HIV Nenukleo(s/t)idové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz	Na základě teoretických úvah se očekává, že efavirenz sníží plazmatickou koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu. (indukce CYP3A)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s efavirenzem se nedoporučuje. Toto doporučení je odlišné od darunaviru potencovaného ritonavirem. Pro další informace je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.
Etravirin	Na základě teoretických úvah se očekává, že etravirin sníží koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (indukce CYP3A)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s etravirinem se nedoporučuje. Toto doporučení je odlišné od darunaviru potencovaného ritonavirem. Pro další informace je třeba nahlédnout do souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.
Nevirapin	Na základě teoretických úvah se očekává, že nevirapin sníží koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě (indukce CYP3A). Očekává se, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci nevirapinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s nevirapinem se nedoporučuje. Toto doporučení je odlišné od ritonaviru, který potencuje účinek darunaviru. Je třeba se řídit souhrnem údajů o přípravku pro darunavir.

Rilpivirin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci rilpivirinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Přípravek REZOLSTA podávaný současně s rilpivirinem lze použít bez úpravy dávkování, protože očekávaný nárůst koncentrace rilpivirinu není považován za klinicky relevantní.
ANTAGONISTÉ CCR5		
Maravirok 150 mg dvakrát denně	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci maraviroku v plazmě. (inhibice CYP3A)	Při současném podávání přípravku REZOLSTA s maravirolem, je doporučena dávka maraviroku 150 mg dvakrát denně. Podrobnější informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro maravirok.
ANTAGONISTA α_1-ADRENORECEPTORU		
Afluzosin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci afluzosinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s afluzosinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANESTETIKA		
Alfentanil	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci alfentanilu.	Současné podání s přípravkem REZOLSTA může vyžadovat snížení dávky alfentanilu a vyžaduje sledování rizika dlouhodobého nebo zpožděného respiračního útlumu.
ANTACIDA		
Hydroxid hlinitý/hydroxid hořečnatý Uhličitán vápenatý	Na základě teoretických úvah se neočekává žádná interakce vyplývající z mechanismu účinku.	Přípravek REZOLSTA lze použít společně s antacidami bez úpravy dávkování.
ANTIANGINÓZA/ANTIARYTMIKA		
Disopyramid Flekainid Lidokain (systémově podávaný) Mexiletin Propafenon Amiodaron Bepriidil Dronedaron Ivabradin Chinidin Ranolazin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci těchto antiarytmik v plazmě. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	Při současném podávání antiarytmik a přípravku REZOLSTA je zapotřebí opatrnosti a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací, jsou-li k dispozici. Současné podávání amiodaronu, bepridilu, dronedaronu, ivabradinu, chinidinu nebo ranolazinu a přípravku REZOLSTA je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Digoxin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci digoxinu v plazmě. (inhibice p-glykoproteinu)	U pacientů, kteří jsou léčeni přípravkem REZOLSTA, se doporučuje, aby v případě užívání digoxinu byly na začátku léčby předepisovány co nejnižší možné dávky digoxinu. Dávka digoxinu má být opatrně titrována k dosažení požadovaného klinického účinku při současném hodnocení celkového klinického stavu pacienta.
ANTIBIOTIKA		
Klarithromycin	Na základě teoretických úvah se očekává, že klarithromycin zvýší koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (inhibice CYP3A) Koncentrace klarithromycinu může být zvýšena při souběžném podávání s přípravkem REZOLSTA. (inhibice CYP3A)	Při současném podávání přípravku REZOLSTA s klarithromycinem je zapotřebí opatrnosti. U pacientů s poruchou funkce ledvin se řiďte doporučeným dávkováním klarithromycinu, které najdete v souhrnu údajů o přípravku.
ANTIKOAGULANCIA/INHIBITORY AGREGACE TROMBOCYTŮ		
Apixaban Rivaroxaban	Současné podávání přípravku REZOLSTA s těmito antikoagulancii může na základě teoretických úvah zvýšit koncentrace antikoagulancia. (inhibice CYP3A a/nebo P-gp)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s přímými perorálními antikoagulancii (DOAC), která jsou metabolizována CYP3A4 a transportována P-gp se nedoporučuje, protože to může vést ke zvýšenému riziku krvácení.

Dabigatran-etexilát Edoxaban	Dabigatran-etexilát (150 mg): <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>jednorázová dávka:</u> AUC dabigatranu ↑ 164 % C _{max} dabigatranu ↑ 164 % <u>darunavir/kobicistat 800/150 mg</u> <u>jednou denně:</u> AUC dabigatranu ↑ 88 % C _{max} dabigatranu ↑ 99 %	Klinické sledování a snížení dávky je nutné, pokud se DOAC transportované P-gp, ale nemetabolizované CYP3A4, včetně dabigatran-etexilátu a edoxabanu, podává současně s přípravkem REZOLSTA.
Tikagrelor	Na základě teoretických úvah se očekává, že současné podání přípravku REZOLSTA s tikagrelorem může zvýšit koncentrace tikagreloru. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	Současné podání přípravku REZOLSTA s tikagrelorem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klopidogrel	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že současné podávání přípravku REZOLSTA s klopidogrelem sníží plazmatické koncentrace aktivního metabolitu klopidogrelu, což může snižovat antiagregační aktivitu klopidogrelu.	Současné podávání přípravku REZOLSTA s klopidogrelem se nedoporučuje. Doporučuje se užití jiných antiagregancií, která nejsou ovlivněna inhibicí nebo indukcí CYP (např. prasugrel) (viz bod 4.3).
Warfarin	Na základě teoretických úvah se udává, že přípravek REZOLSTA může měnit koncentrace warfarinu v plazmě.	V případě současného podání warfarinu a přípravku REZOLSTA se doporučuje, aby byl monitorován mezinárodní normalizovaný poměr (INR).
ANTI-KONVULZIVA		
Karbamazepin Fenobarbital Fenytoin	Na základě teoretických úvah se očekává, že antikonvulziva sníží koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (indukce CYP3A).	Souběžné podávání těchto antikonvulziv s přípravkem REZOLSTA je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Klonazepam	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že přípravek REZOLSTA zvyšuje koncentrace klonazepamu. (inhibice CYP3A)	Pokud se přípravek REZOLSTA podává s klonazepamem, doporučuje se klinické sledování.
ANTI-DEPRESIVA		
Rostlinný přípravek třezalka tečkovaná	Na základě teoretických úvah se očekává, že třezalka tečkovaná sníží plazmatické koncentrace darunaviru a/nebo kobicistatu. (indukce CYP3A).	Souběžné podávání třezalky tečkované s přípravkem REZOLSTA je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Paroxetin Sertralin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antidepresiv. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A) Nicméně předchozí data s darunavirem potencovaným ritonavirem, ukázala snížení plazmatických hladin těchto antidepresiv (neznámým mechanismem); tato data mohou být specifická k ritonaviru.	Pokud se tato antidepresiva podávají s přípravkem REZOLSTA, doporučuje se klinické monitorování a může být nutná úprava dávkování antidepresiv.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci těchto antidepresiv v plazmě. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A)	
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci metforminu v plazmě. (inhibice MATE1)	U pacientů, kteří užívají přípravek REZOLSTA se doporučuje důkladné sledování a úprava dávkování metforminu.
ANTIEMETIKA		
Domperidon	Nebylo studováno.	Současné podávání domperidonu s přípravkem REZOLSTA je kontraindikováno.
ANTIMYKOTIKA		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto antimykotik a plazmatická hladina darunaviru a/nebo kobicistatu může být zvýšena těmito antimykotiky. (inhibice CYP3A a/nebo inhibice P-gp)	Je třeba opatrnosti a doporučuje se klinické sledování pacientů. V případě nutnosti souběžného podání nemá denní dávka itrakonazolu překročit 200 mg.
Vorikonazol	Koncentrace vorikonazolu mohou být zvýšeny nebo sníženy při současném podání přípravku REZOLSTA.	Vorikonazol nemá být kombinován s přípravkem REZOLSTA, pokud hodnocení poměru přínos / riziko nezdůvodní užívání vorikonazolu.

ANTIURATIKA		
Kolchicin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci kolchicinu v plazmě. (inhibice CYP3A a/nebo P-glykoproteinu).	V případě nutnosti léčby přípravkem REZOLSTA se doporučuje snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby u pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater. Kombinace přípravku REZOLSTA s kolchicinem je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater (viz bod 4.3).
ANTIMALARIKA		
Artemether/ Lumefantrin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci lumefantrinu v plazmě. (inhibice CYP3A)	Kombinaci přípravku REZOLSTA a artemetheru/lumefantrinu lze použít bez úpravy dávkování; vzhledem ke zvýšené expozici lumefantrinu je však nutno kombinaci používat s opatrností.
ANTITUBERKULOTIKA		
Rifampicin	Na základě teoretických úvah se očekává, že rifampicin sníží plazmatickou koncentraci darunaviru and/or kobicistatu. (indukce CYP3A)	Kombinace rifampicinu s přípravkem REZOLSTA je kontraindikována (viz bod 4.3).

Rifabutin Rifapentin	Na základě teoretických úvah se očekává, že tato antituberkulotika sníží koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (indukce CYP3A)	Současné podávání přípravku REZOLSTA s rifabutinem a rifapentinem se nedoporučuje. Pokud je zapotřebí kombinace, doporučená dávka rifabutinu je 150 mg 3x týdně ve stanovený den (například pondělí-středa-pátek). Vzhledem k očekávanému zvýšení expozice rifabutinu musí být zajištěno zvýšené sledování nežádoucích účinků spojených s rifabutinem, které zahrnují neutropenii a uveitidu. Další snížení dávek rifabutinu nebylo dosud studováno. Je třeba mít na paměti, že dávka 150 mg dvakrát týdně nemusí poskytovat optimální expozici rifabutinu, což vede k riziku rezistence na rifamycin a selhání léčby. Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny příslušné léčby tuberkulózy u pacientů infikovaných HIV. Toto doporučení je odlišné od darunaviru potencovaného ritonavirem. Je třeba se řídit souhrnem údajů o přípravku pro darunavir.
CYTOSTATIKA		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto cytostatik. (inhibice CYP3A)	Koncentrace těchto léčivých přípravků může být zvýšena při jejich souběžném podávání s přípravkem REZOLSTA. To vede k možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků obvykle spojených s těmito léčivými přípravky. Při souběžném podávání přípravku REZOLSTA s těmito cytostatiky je třeba zvýšené opatrnosti.
Everolimus Irinotekan		Současné podávání everolimu nebo irinotekanu a přípravku REZOLSTA se nedoporučuje.

ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA		
Perfenazin Risperidon Thioridazin Lurasidon Pimozid Sertindol Kvetiapin	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto neuroleptik. (inhibice CYP3A, CYP2D6 a/nebo P-gp)	Při současném podávání přípravku REZOLSTA a perfenazinu, risperidonu nebo thioridazinu se doporučuje klinické sledování. U těchto neuroleptik je třeba zvážit snížení jejich dávky, pokud jsou podávány s přípravkem REZOLSTA. Kombinace lurasidonu, pimozidu, kvetiapinu nebo sertindolu s přípravkem REZOLSTA je kontraindikována (viz bod 4.3).
BETABLOKÁTORY		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší koncentraci těchto betablokátorů v plazmě. (inhibice CYP3A)	V případě souběžného podání přípravku REZOLSTA s betablokátory se doporučuje klinické sledování a je třeba zvážit snížení dávky betablokátorů.
BLOKÁTORY KALCIOVÝCH KANÁLŮ		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nikardipin Nifedipin Verapamil	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto blokátorů kalciových kanálů. (inhibice CYP3A a/nebo CYP2D6)	V případě, že jsou tyto léčivé přípravky současně podávány s přípravkem REZOLSTA se doporučuje klinické sledování terapeutických a nežádoucích účinků.

KORTIKOSTEROIDY		
Kortikosteroidy primárně metabolizované CYP3A (včetně betametasonu, budesonidu, flutikasonu, mometasonu, prednisonu, triamcinolonu).	Na základě teoretických úvah se předpokládá, že přípravek REZOLSTA zvyšuje plazmatické koncentrace těchto kortikosteroidů. (inhibice CYP3A)	Souběžné užívání přípravku REZOLSTA a kortikosteroidů (všechny cesty podání), které jsou metabolizovány CYP3A, může zvyšovat riziko rozvoje systémových nežádoucích účinků kortikosteroidů, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese. Souběžné podávání s kortikosteroidy metabolizovanými CYP3A se nedoporučuje, pokud možný přínos pro pacienta nepřeváží riziko. V takovém případě je třeba pacienty sledovat z hlediska systémových účinků kortikosteroidů. Alternativní kortikosteroidy, které jsou méně závislé na metabolismu CYP3A, např. beklometason, mají být zváženy, hlavně v případě dlouhodobého používání.
Dexamethason (systémově podávaný)	Na základě teoretických úvah se očekává, že dexamethason (systémově podávaný) sníží koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (indukce CYP3A)	Při současném podávání systémově podávaného dexamethasonu s přípravkem REZOLSTA je nutná opatrnost.
ANTAGONISTÉ ENDOTELINOVÉHO RECEPTORU		
Bosentan	Na základě teoretických úvah se očekává, že bosentan sníží plazmatickou koncentraci darunaviru a/nebo kobicistatu v plazmě. (indukce CYP3A) Očekává se, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci bosentanu. (inhibice CYP3A)	Současné podání přípravku REZOLSTA a bosentanu se nedoporučuje.
PŘÍMO ÚČINKUJÍCÍ ANTIVIROTIKA PROTI VIRU HEPATITIDY C (HCV)		
<i>Inhibitory NS3-4A</i>		
Elbasvir/grazoprevir	Na základě teoretických úvah může přípravek REZOLSTA zvýšit expozici ke gazopreviru (inhibice OATP1B and CYP3A)	Současné podání přípravku REZOLSTA s elbasvirem/grazoprevirem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Glekaprevir/pibrentasvir	Na základě teoretických úvah může přípravek REZOLSTA zvýšit expozici glekapreviru a pibrentasviru. (inhibice P-gp, BCRP a/nebo OATP1B1/3)	Nedoporučuje se současné podávání přípravku REZOLSTA s glekaprevirem/pibrentasvirem.
INHIBITORY HMG-CO-A REDUKTÁZY		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin (10 mg jednou denně): AUC atorvastatinu ↑ 290 % C _{max} atorvastatinu ↑ 319 % C _{min} atorvastatinu ND Rosuvastatin (10 mg jednou denně): AUC rosuvastatinu ↑ 93 % C _{max} rosuvastatinu ↑ 277 % C _{min} rosuvastatinu ND Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci fluvastatinu, pitavastatinu, pravastatinu, lovastatinu a simvastatinu. (inhibice a/nebo transport CYP3A)	Současné užívání inhibitorů HMG-CoA reductázy s přípravkem REZOLSTA může zvyšovat plazmatické koncentrace hypolipidemik, což může vést k nežádoucím účinkům, jako je myopatie. Pokud je podávání inhibitorů HMG-CoA reductázy s přípravkem REZOLSTA zapotřebí, doporučuje se začít s nejnižší možnou dávkou a za současného monitorování bezpečnosti titrovat až do dosažení požadovaného klinického účinku. Současné užívání přípravku REZOLSTA s lovastatinem a simvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
JINÁ LÉČIVA OVLIVŇUJÍCÍ HLADINU LIPIDŮ		
Lomitapid	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší expozici lomitapidu, pokud se podává současně. (inhibice CYP3A)	Současné podávání je kontraindikováno (viz bod 4.3).
ANTAGONISTÉ H₂ –RECEPTORŮ		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Na základě teoretických úvah se neočekává žádná interakce vyplývající z mechanismu účinku.	Přípravek REZOLSTA lze podávat současně s antagonisty H ₂ -receptorů bez úpravy dávkování.
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin Sirolimus Takrolimus Everolimus	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto imunosupresiv. (inhibice CYP3A)	Při současném použití je třeba terapeutické monitorování hladiny imunosupresiva. Současné podávání everolimu a přípravku REZOLSTA se nedoporučuje.

INHALAČNÍ BETA-MIMETIKA		
Salmeterol	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci salmeterolu. (inhibice CYP3A)	Souběžné podávání salmeterolu a přípravku REZOLSTA se nedoporučuje. Kombinace může vést ke zvýšenému riziku kardiovaskulárních nežádoucích účinků salmeterolu, včetně prodloužení QT intervalu, palpitací a sinusové tachykardie.
NARKOTICKÁ ANALGETIKA / LÉČBA ZAVISLOSTI NA OPIÁTECH		
Buprenorfin/naloxon	Na základě teoretických úvah může REZOLSTA zvýšit plazmatické koncentrace buprenorfinu a / nebo norbuprenorfinu.	Při současném podávání buprenorfinu s přípravkem REZOLSTA není nutná úprava dávkování, ale doporučuje se důkladné klinické monitorování známek opiátové toxicity.
Methadon	Na základě teoretických úvah se udává, že přípravek REZOLSTA může zvýšit koncentraci methadonu v plazmě. U darunaviru potencovaného ritonavirem bylo pozorováno malé snížení plazmatických koncentrací methadonu. Podrobnější informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku pro darunavir.	Při zahájení souběžného podávání methadonu s přípravkem REZOLSTA není nutná úprava dávkování. Doporučuje se klinické sledování, protože u některých pacientů může být nutná úprava udržovací dávky.
Fentanyl Oxykodon Tramadol	Přípravek REZOLSTA může na základě teoretických úvah zvýšit koncentrace těchto analgetik v plazmě. (inhibice CYP2D6 a/nebo CYP3A).	Při současném podávání přípravku REZOLSTA s těmito analgetiky je doporučeno klinické sledování.
ESTROGENOVÁ ANTIKONCEPCE		
Drospirenon (3 mg jednou denně) Ethinylestradiol (0,02 mg jednou denně) Norethisteron	AUC drospirenonu ↑ 58 % C _{max} drospirenonu ↑ 15 % C _{min} drospirenonu ND AUC ethinylestradiolu ↓ 30 % C _{max} ethinylestradiolu ↓ 14 % C _{min} ethinylestradiolu ND Dle teoretických úvah přípravek REZOLSTA může změnit koncentraci norethisteronu v plazmě. (inhibice CYP3A, indukce UGT/SULT)	Pokud se spolu s přípravkem REZOLSTA používají kontraceptiva založená na estrogenech, doporučují se alternativní nebo dodatečná antikoncepční opatření. Pacientky užívající estrogeny jako hormonální substituční terapii mají být klinicky sledovány s ohledem na známky deficitu estrogenů. Pokud se přípravek REZOLSTA podává současně s přípravkem obsahujícím drospirenon, doporučuje se vzhledem k možnému vzniku hyperkalemie klinické sledování.
ANTAGONISTÉ OPIOIDŮ		
Naloxegol	Nebylo studováno.	Současné podávání přípravku REZOLSTA a naloxegolu je kontraindikováno.

INHIBITORY 5-FOSFODIESTERÁZY (PDE-5)		
K léčbě erektilní dysfunkce Sildenafil Tadalafil Vardenafil Avanafil	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto inhibitorů PDE-5. (inhibice CYP3A)	Při současném užívání inhibitorů PDE-5 k léčbě erektilní dysfunkce spolu s přípravkem REZOLSTA je nutná zvýšená opatrnost. Pokud je indikováno současné užívání přípravku REZOLSTA se sildenafilem, vardenafilem nebo tadalafil, nedoporučuje se překračovat jednotlivou dávku sildenafilu 25 mg za 48 hodin, jednotlivou dávku vardenafilu 2,5 mg za 72 hodin nebo jednotlivou dávku tadalafilu 10 mg za 72 hodin. Kombinace avanafilu s přípravkem REZOLSTA je kontraindikována (viz bod 4.3).
K léčbě plicní arteriální hypertenze Sildenafil Tadalafil	Na základě teoretických úvah se očekává, že přípravek REZOLSTA zvýší plazmatickou koncentraci těchto inhibitorů PDE-5. (inhibice CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze podávaná současně s přípravkem REZOLSTA nebyla stanovena. Existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených se sildenafilem (včetně poruch vidění, hypotenze, prodloužené erekce a synkopy). Proto je současné podávání přípravku REZOLSTA se sildenafilem k léčbě plicní arteriální hypertenze kontraindikováno (viz bod 4.3). Současné podávání tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze a přípravku REZOLSTA se nedoporučuje.
INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na základě teoretických úvah se neočekává žádná interakce vyplývající z mechanismu účinku.	Přípravek REZOLSTA lze užívat současně s inhibitory protonové pumpy bez úpravy dávkování.

během léčby přípravkem REZOLSTA otěhotní, mají být převedeny na alternativní režim (viz body 4.2 a 4.4).

Kojení

Není známo, zda jsou darunavir nebo kobicistat vylučovány do lidského mateřského mléka. Ve studiích na laboratorních potkanech bylo prokázáno vylučování darunaviru do mléka a vysoké hladiny (1 000 mg/kg/den) měly za následek toxické účinky na potomstvo. Studie na zvířatech prokázaly, že se kobicistat vylučuje do mateřského mléka.

Ženy užívající přípravek REZOLSTA mají být poučeny, aby nekojily z důvodu možného výskytu nežádoucích účinků u kojených dětí.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV na kojené dítě, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby nekojily.

Fertilita

Údaje o účinku darunaviru nebo kobicistatu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. U zvířat nebyl pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu (viz bod 5.3). Na základě studií provedených na zvířatech nebyl při podávání přípravku REZOLSTA pozorován žádný vliv na páření nebo fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

REZOLSTA má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U některých pacientů byly během léčby přípravkem obsahujícím darunavir podávaným s kobicistatem hlášeny závratě, což je nutné vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil přípravku REZOLSTA je založen na dostupných údajích z klinických studií s darunavirem potencovným buď kobicistatem nebo ritonavirem, kobicistatem a z postmarketingových dat kombinace darunavir / ritonavir.

Vzhledem k tomu, že přípravek REZOLSTA obsahuje darunavir a kobicistat, lze očekávat nežádoucí účinky spojené s každou z jednotlivých složek přípravku.

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými v souhrnných údajích ze studie fáze III GS-US-216-130 a z ramene, kde se podával přípravek REZOLSTA studie fáze III TMC114FD2HTX3001, byly průjem (23 %), nauzea (17 %), vyrážka (13 %) a bolest hlavy (10 %). Závažné nežádoucí účinky byly diabetes mellitus, (léková) hypersenzitivita, imunorekonstituční zánětlivý syndrom, vyrážka, Stevensův-Johnsonův syndrom a zvracení. Všechny tyto závažné nežádoucí účinky se vyskytly u jednoho pacienta (0,1 %) vyjma vyrážky, která se vyskytla u 4 pacientů (0,6 %).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během klinického vývojového programu týkajícího se darunaviru/ritonaviru a jako spontánní hlášení byly průjem, nauzea, vyrážka, bolest hlavy a zvracení. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, imunorekonstituční zánětlivý syndrom, trombocytopenie, osteonekróza, průjem, hepatitida a pyrexie.

Podle 96týdenní analýzy byl bezpečnostní profil kombinace darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů podobný profilu kombinace darunavir/ritonavir v dávce 600/100 mg dvakrát denně u již léčených pacientů s výjimkou nauzey, která byla pozorována častěji u pacientů dosud neléčených. Intenzita nauzey byla převážně mírná.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou v tabulce 2 řazeny dle tříd orgánových systémů (SOC) a kategorie frekvence. V každé kategorii frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny s klesající závažností. Kategorie podle frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky darunaviru/kobicistatu u dospělých pacientů	
Třídy orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
časté	(léková) hypersenzitivita
méně časté	imunorekonstituční zánětlivý syndrom
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	
časté	anorexie, hypercholesterolemie, hypertriacylglycerolemie
méně časté	diabetes mellitus, dyslipidemie, hyperglykemie, hyperlipidemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
časté	neobvyklé sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
velmi časté	bolest hlavy
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
velmi časté	průjem, nauzea
časté	zvracení, bolest břicha, abdominální distenze, dyspepsie, flatulence
méně časté	akutní pankreatitida, zvýšení hladin pankreatických enzymů
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
časté	zvýšení hladin jaterních enzymů
méně časté	hepatitida*, cytolytická hepatitida*
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
velmi časté	vyrážka (zahrnující makulózní, makulopapulózní, papulózní, erytematózní, svědivou vyrážku, generalizovanou vyrážku a alergickou dermatitidu)
časté	pruritus

méně časté	Stevensův-Johnsonův syndrom [#] , angioedém, kopřivka
vzácné	léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky*
není známo	toxická epidermální nekrolýza*, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza*
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
časté	myalgie
méně časté	osteonekróza*
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
vzácné	krystalová nefropatie* [§]
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
méně časté	gynekomastie*
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
časté	únava, astenie
<i>Vyšetření</i>	
Časté	zvýšení hladiny kreatininu v krvi

* Tyto nežádoucí účinky nebyly hlášeny z klinických studií s darunavirem/kobicistatem, ale byly zaznamenány při léčbě s darunavirem/ritonavirem a mohou být očekávány také v souvislosti s kombinací darunavir/kobicistat.

[#] Pokud se také vezmou v úvahu údaje z klinických studií s DRV/COBI/emtricitabinem/tenofovir- alafenamidem, vyskytoval se Stevensův-Johnsonův syndrom vzácně (u 1 z 2 551 subjektů), což je v souladu s programem klinických studií DRV/rtv (viz Závažné kožní reakce v bodě 4.4).

[§] Nežádoucí účinek zjištěný po uvedení přípravku na trh. Podle pokynu k souhrnu údajů o přípravku (revize 2, září 2009) byla frekvence tohoto nežádoucího účinku v období po uvedení přípravku na trh stanovena pomocí „pravidla tří“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Vyrážka

V klinických studiích darunaviru/ritonaviru a darunaviru/kobicistatu byla vyrážka nejčastěji mírná až středně těžká, často se vyskytovala během prvních čtyř týdnů léčby a ustoupila s dalším podáváním (viz bod 4.4). Souhrnné údaje z jednoramenné klinické studie zkoumající darunavir v dávce 800 mg podávaný jednou denně v kombinaci s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně a dalšími antiretroviroty a z jednoho ramene klinického hodnocení, kde se podával přípravek REZOLSTA 800 mg/150 mg jednou denně a další antiretrovirotika, ukázaly, že kvůli vyrážce přerušilo léčbu 1,9 % pacientů.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby mohou stoupat tělesná hmotnost a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Muskuloskeletální abnormality

Při užití HIV inhibitorů proteázy zejména v kombinaci s NRTIs byly hlášeny zvýšení hladiny CPK, myalgie, myozitida a vzácně rhabdomyolýza.

Případy osteonekrózy byly hlášeny zejména u pacientů s všeobecnými potvrzenými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo dlouhodobou expozicí kombinované antiretrovirové terapie (CART). Frekvence výskytu není známa (viz bod 4.4).

Imunorekonstituční zánětlivý syndrom

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunitní deficiencí se mohou při zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) objevit zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako jsou Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), avšak hlášená doba jejich nástupu se velmi lišila. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Krvácení u pacientů s hemofilií

U pacientů s hemofilií léčených antiretrovirovými inhibitory proteázy byly hlášeny případy zvýšeného spontánního krvácení (viz bod 4.4).

Snížení odhadované clearance kreatininu

Bylo prokázáno, že kobicistat snižuje odhadovanou clearance kreatininu v důsledku inhibice jeho ledvinové tubulární sekrece. Zvýšení hladiny sérového kreatininu v důsledku inhibičního účinku kobicistatu obvykle nepřesahuje 0,4 mg/dl.

Vliv kobicistatu na hladinu sérového kreatininu byl zkoumán ve studii fáze I u pacientů s normální funkcí ledvin ($\text{eGFR} \geq 80 \text{ ml/min}$, $n = 12$) a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR : 50-79 ml/min, $n = 18$). Změna odhadované glomerulární filtrace vypočtené Cockcroftovou-Gaultovou metodou (eGFR_{CG}) byla oproti výchozímu stavu pozorována do 7 dnů po zahájení léčby kobicistatem v dávce 150 mg u pacientů s normální funkcí ledvin ($-9,9 \pm 13,1 \text{ ml/min}$) a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin ($-11,9 \pm 7,0 \text{ ml/min}$). Tyto poklesy eGFR_{CG} byly reverzibilní po přerušení léčby kobicistatem a neměly vliv na aktuální hodnotu glomerulární filtrace dle clearance sondy iohexolu.

V jednoramenné studii fáze III (GS-US-216-130) bylo zaznamenáno snížení eGFR_{CG} v 2. týdnu, které zůstalo stabilní do 48. týdne. Průměrná změna eGFR_{CG} oproti výchozím hodnotám byla -9,6 ml/min ve 2. týdnu a -9,6 ml/min ve 48. týdnu. V rameni léčeném v klinické studii fáze III TMC114FD2HTX3001 přípravkem REZOLSTA byla ve 48. týdnu průměrná hodnota změny výchozích hodnot eGFR_{CG} -11,1 ml/min a průměrná hodnota změny výchozích hodnot $\text{eGFR}_{\text{cystatin C}}$ +2,9 ml/min/1,73 m².

Podrobnější informace jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku obsahujícího kobicistat.

Pediatrická populace

Bezpečnost darunaviru v kombinaci s kobicistatem byla hodnocena během klinické studie GS-US-216-0128 u virologicky suprimovaných dospívajících ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg (kohorta 1; $n = 7$) a u dětí ve věku 6 až méně než 12 let s tělesnou hmotností nejméně 25 kg (kohorta 2; $n = 8$). Analýzy bezpečnosti provedené v této studii u omezeného počtu dospívajících a pediatrických subjektů ve věku nejméně 6 let nezjistily v porovnání se známým bezpečnostním profilem u dospělých žádné nové bezpečnostní obavy.

Další zvláštní populace

Pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a/nebo hepatitidy C

V současné době jsou k dispozici pouze omezené údaje o použití přípravku REZOLSTA u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C. Mezi 1 968 pacienty léčenými darunavirem podávaným s ritonavirem v dávce 600/100 mg dvakrát denně, kteří již byli dříve léčeni, bylo 236 pacientů infikováno současně virem hepatitidy B nebo C. U současně infikovaných pacientů byla vyšší pravděpodobnost výchozího a během léčby vzniklého zvýšení hladin jaterních aminotransferáz než u pacientů bez chronické virové hepatitidy (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Zkušenosti s akutním předávkováním přípravkem REZOLSTA nebo darunavirem v kombinaci s kobicistatem jsou u člověka omezené. Zdravým dobrovolníkům se darunavir podával samotný ve formě perorálního roztoku v jednorázových dávkách do 3 200 mg, respektive ve formě tablet v jednorázových dávkách do 1 600 mg v kombinaci s ritonavirem bez nežádoucích symptomatických projevů.

Proti předávkování přípravkem REZOLSTA neexistuje specifické antidotum. Léčba předávkování spočívá v celkové podpůrné léčbě, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Vzhledem k vysoké vazebnosti darunaviru a kobicistatu na proteiny není pravděpodobné, že by k odstranění léčivých látek významně přispěla dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace

ATC kód: J05AR14

Mechanismus účinku

Darunavir je inhibitor dimerizace a katalytické aktivity HIV-1 proteázy (K_D $4,5 \times 10^{-12}$ M). Selektivně inhibuje štěpení HIV kódovaných Gag-Pol polyproteinů v buňkách infikovaných virem, a tím brání tvorbě zralých infekčních virových částic.

Kobicistat je inhibitor mechanismu cytochromu P450 z podskupiny CYP3A. Inhibice metabolismu CYP3A zprostředkovaná kobicistatem zvyšuje systémovou expozici substrátů CYP3A, jako je darunavir, kde je omezená biologická dostupnost a poločas je zkrácen kvůli metabolismu závislém na CYP3A.

Antivirové účinky *in vitro*

Darunavir vykazuje aktivitu proti laboratorním kmenům a klinickým izolátům HIV-1 a laboratorním kmenům HIV-2 v akutně infikovaných T buněčných liniích, mononukleárních buňkách lidské periferní krve a v lidských monocitech/makrofázích s mediánem hodnot EC_{50} v rozmezí od 1,2 do 8,5 nM (0,7 do 5,0 ng/ml). *In vitro* má darunavir antivirový účinek proti širokému spektru HIV-1 skupiny M (A, B, C, D, E, F, G) a skupiny O primárních izolátů s EC_{50} hodnotami v rozmezí od < 0,1 do 4,3 nM.

Hodnoty EC₅₀ jsou značně pod 50% koncentrace buněčné toxicity, která se pohybuje od 87 µM do > 100 µM.

Kobicistat nemá žádnou detekovatelnou antivirovou aktivitu proti HIV-1 a neantagonizuje antivirový účinek darunaviru.

Rezistence

In vitro selekce viru rezistentního na darunavir z divokého typu HIV-1 byla zdoluhavá (> 3 roky). Selektované viry nebyly schopny růst v přítomnosti darunaviru v koncentracích nad 400 nM. Viry selektované za těchto podmínek a vykazující sníženou citlivost k darunaviru (rozmezí: 23-50násobné) měly zakotvenou substituci 2 až 4 aminokyselin v proteázovém genu. Sníženou citlivost těchto virů k darunaviru není možné vysvětlit vznikem těchto mutací proteázy.

Profil rezistence přípravku REZOLSTA je řízen darunavirem. Kobicistat nezpůsobuje selekci žádných mutací HIV rezistence vzhledem k tomu, že nemá antivirovou aktivitu. Profil rezistence přípravku REZOLSTA je podporován dvěma studiemi fáze III s darunavirem/ritonavirem u dosud neléčených pacientů (ARTEMIS) a již léčených (ODIN) pacientů a analýzou údajů z 48týdenní studie GS-US-216-130 u dosud neléčených a léčených pacientů.

Nízké četnosti vzniku rezistentních HIV virů jsou pozorovány u pacientů, kteří nebyli dosud léčeni antiretrovirovými, a kteří jsou poprvé léčeni přípravkem REZOLSTA nebo darunavirem/ritonavirem v dávce 800/100 mg jednou denně v kombinaci s jinými antiretrovirovými, a u pacientů, kteří již byli léčeni antiretrovirovými bez mutací vedoucích k rezistenci k darunaviru, kteří dostávají přípravek REZOLSTA nebo darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně v kombinaci s jinými ART. Tabulka 3 níže ukazuje vývoj mutací HIV-1 proteázy a ztrátu citlivosti k HIV PI při virologických selháních v době hodnocení cílového parametru ve studiích GS-US-216-130, ARTEMIS a ODIN.

Tabulka 3					
	GS-US-216-130^a		ARTEMIS^b	ODIN^b	
	Dříve neléčení darunavir/ kobicistat 800/150 mg jednou denně n = 295	Již léčení darunavir/ kobicistat 800/150 mg jednou denně n = 18	Dříve neléčení darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	Již léčení darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 294	Již léčení darunavir/ ritonavir 600/100 mg dvakrát denně n = 296
Počet subjektů s virologickým selháním a údaje o genotypech, které vyvinuly mutaci ^c při hodnocení cílového parametru n/N					
Primární (velké) PI mutace	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
PI RAM	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Počet subjektů s virologickým selháním a údaje o fenotypech, u kterých se objevila ztráta citlivosti k PI při hodnocení cílového parametru ve srovnání s výchozím stavem ^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 Virologická selhání vybraná pro testování rezistence byla definována jako: nikdy nepotlačena: HIV-1 RNA < 1 log₁₀ snížení oproti výchozímu stavu a ≥ 50 kopií/ml v týdnu-8, potvrzené na další návštěvě; rebound: HIV-1 RNA < 50 kopií/ml následovaný potvrzením HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/ml nebo potvrzených > 1 log₁₀ RNA HIV-1 zvýšení od nadiru; přerušení s HIV-1 RNA ≥ 400 kopií/mL při poslední návštěvě
- ^b Virologické selhání založené na TLOVR non-VF cenzurované algoritmu (HIV-1 RNA > 50 kopií/ml)
- ^c IAS-USA záznamy
- ^d V GS-US-216-130 základní fenotyp nebyl k dispozici

Zkřížená rezistence

U virologických selhání ve studii GS-US-216-130 nebyla pozorována žádná zkřížená rezistence s jinými HIV PI. Pro více informací o studii ARTEMIS a ODIN viz výše uvedená tabulka.

Klinické výsledky

Antiretrovirový účinek přípravku REZOLSTA je dán přítomností darunaviru. Účinek kobicistatu podávaného k optimalizaci farmakokinetiky darunaviru byl prokázán ve farmakokinetických studiích. V těchto farmakokinetických studiích byla expozice darunaviru 800 mg potencovaná kobicistatem 150 mg srovnatelná s expozicí při optimalizaci farmakokinetiky ritonavirem v dávce 100 mg. Darunavir jako složka přípravku REZOLSTA je bioekvivalentní s darunavirem v dávce 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně, současně podávaných jako jednotlivý léčivý přípravek (viz bod 5.2).

Důkaz účinnosti přípravku REZOLSTA podávaného jednou denně je založen na analýze údajů z 48týdenní studie GS-US-216-130 u pacientů doposud neléčených antiretroviroty a pacientů již léčených antiretroviroty, studie TMC114FD2HTX3001 u pacientů antiretroviroty neléčených a dvou studiích fáze III ARTEMIS a ODIN s darunavirem/ritonavirem v dávce 800/100 mg jednou denně u dosud neléčených pacientů, respektive již léčených pacientů.

Popis klinických studií REZOLSTA u dospělých

Účinnost 800 mg darunaviru jednou denně podávaného se 150 mg kobicistatu jednou denně u pacientů dosud neléčených antiretroviroty a pacientů již léčených antiretroviroty

GS-US-216-130 je jednoramenná, otevřená studie fáze III hodnotící farmakokinetiku, bezpečnost, snášenlivost a účinnost darunaviru s kobicistatem u 313 dospělých pacientů infikovaných HIV-1 (295 dosud neléčených a 18 již léčených). Tito pacienti dostávali darunavir v dávce 800 mg jednou denně v kombinaci s kobicistatem v dávce 150 mg jednou denně s optimalizovaným základním režimem (OBR), který zvolí zkoušející, a který se skládá ze 2 aktivních NRTI.

Pacienti infikovaní HIV-1, vhodní pro tuto studii, měli screeningový genotyp, který nevykazoval žádné RAM darunaviru a plazmatické hladiny HIV-1 RNA ≥ 1000 kopií/ml. Níže uvedená tabulka 4 shrnuje údaje o účinnosti z analýzy 48týdenní studie GS-US-216-130:

Tabulka 4			
	GS-US-216-130		
<i>Výstupy ve 48. týdnu</i>	Dosud neléčení darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n = 295	Dříve léčení darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n = 18	Všechny subjekty darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + OBR n = 313
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	245 (83,1%)	8 (44,4%)	253 (80,8%)

Průměrná změna počtu HIV-1 RNA od výchozího stavu (log ₁₀ kopií/ml)	-3,01	-2,39	-2,97
Průměrná změna počtu CD4 ⁺ buněk od výchozího stavu ^b	+174	+102	+170

^a Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^b byla použita metoda *Last Observation Carried Forward* pro nahrazení chybějících pozorování

Účinnost fixní kombinace darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně u pacientů dosud antiretrovirotiky neléčených

Studie TMC114FD2HTX3001 je randomizovaná, aktivním komparátorem kontrolovaná, dvojité zaslepená studie fáze III hodnotící účinnost a bezpečnost kombinace darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-alafenamid v porovnání s darunavirem/kobicistatem ve fixní kombinaci + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát. V léčebném rameni s darunavirem/kobicistatem ve fixní kombinaci bylo léčeno 363 dospělých, dosud neléčených pacientů infikovaných HIV-1.

Pacienti infikovaní HIV-1, kteří byli vhodní k zařazení do této studie, měli plazmatické hladiny HIV-1 RNA $\geq 1\,000$ kopií/ml. Níže uvedená tabulka 5 uvádí údaje o účinnosti po 48 týdnech v rameni s darunavirem/kobicistatem studie TMC114FD2HTX3001:

Tabulka 5	
	TMC114FD2HTX3001 (rameno s darunavirem/kobicistatem)
<i>Výsledky ve 48. týdnu</i>	Dosud neléčení darunavir/kobicistat 800/150 mg jednou denně + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát n = 363
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a	321 (88,4 %)
Virologické selhání ^a	12 (3,3 %)
Za období 48 týdnů žádné virologické údaje ^a	30 (8,3 %)
Průměrná hodnota změny výchozí hodnoty počtu buněk CD4 ⁺ ^b	+173,8

^a Dupočítávání podle algoritmu Snapshot.

^b Subjekt, který studii nedokončil, se počítá jako selhání: pacienti, kteří léčbu předčasně ukončili se započítávají se změnou rovnou 0

Popis klinických studií darunaviru/ritonaviru u dospělých

Účinnost 800 mg darunaviru jednou denně podávaného se 100 mg ritonaviru jednou denně u pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky

Průkaz účinnosti kombinace darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně je založen na analýze 192týdenních údajů z randomizované, kontrolované, otevřené studie fáze III ARTEMIS u pacientů infikovaných HIV-1 a dosud neléčených antiretrovirotiky ve srovnání s kombinací darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně s lopinavirem/ritonavirem v dávce 800/200 mg za den (podáváno buď v režimu dvakrát denně nebo jednou denně). Obě ramena užívala stanovený základní režim skládající se z tenofovir-disoproxil-fumarátu 300 mg jednou denně a emtricitabinu 200 mg jednou denně.

Níže uvedená tabulka 6 shrnuje údaje o účinnosti z analýzy 48týdenní a 96týdenní studie ARTEMIS:

Tabulka 6						
ARTEMIS						
	Týden 48 ^a			Týden 96 ^b		
Výstupy	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denně n = 346	Rozdíl v léčbě (95% CI rozdílu)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jednou denně n = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denně n = 346	Rozdíl v léčbě (95% CI rozdílu)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^c Všichni 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
Výchozí stav 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
Výchozí stav 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 výchozím počtem CD4+ buněk < 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 výchozím počtem CD4+ buněk ≥ 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
Medián změny počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	+137	+141		+171	+188	

^a Údaje založené na analýze ve 48. týdnu

^b Údaje založené na analýze v 96. týdnu

^c Dupočítávání podle algoritmu TLOVR

^d Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

^e Pacienti, kteří nedokončili léčbu, jsou počítáni jako selhání: pacienti, kteří přerušili léčbu předčasně, jsou zařazeni se změnou rovnou nule

Ve 48týdenní analýze se noninferiorita virologické odpovědi na léčbu kombinací darunavir/ritonavir definovaná jako procento pacientů s hladinou HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml prokázala (v předem definovaném 12% noninferioritním rozmezí) jak u pacientů *Intent-To-Treat* (ITT) tak u pacientů sledovaných v protokolu (OP, *On Protocol*). Tyto výsledky byly potvrzeny analýzou údajů z 96týdenní studie ARTEMIS. Tyto výsledky zůstaly zachovány až do 192 týdnů léčby ve studii ARTEMIS.

Účinnost darunaviru v dávce 800 mg jedenkrát denně podávaného se 100 mg ritonaviru jedenkrát denně u pacientů již léčených antiretrovirotiky

ODIN je otevřené randomizované klinické hodnocení fáze III srovnávající kombinaci darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně s kombinací darunavir/ritonavir v dávce 600/100 mg dvakrát denně u pacientů infikovaných HIV-1 a již dříve léčených antiretrovirotiky, u kterých se při screeningovém vyšetření genotypové rezistence neobjevily žádné mutace spojené s rezistencí (RAM) k darunaviru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) a u nichž screeningové vyšetření HIV-1 RNA bylo >1 000 kopií/ml. Analýza účinnosti je založena na 48 týdnech léčby (viz tabulka 7 níže). Obě ramena užívala optimalizovaný základní režim (OBR) ≥ 2 NRTI.

Tabulka 7			
ODIN			
	Týden 48		
Výstupy	darunavir/ritonavir 800/100 mg jednou denně + OBR n = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denně + OBR n = 296	Rozdíl v léčbě (95% CI rozdílu)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml ^a s počáteční HIV-1 RNA (kopií/ml)	72,1% (212)	70,9% (210)	1,2% (-6,1; 8,5) ^b
< 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 výchozím počtem CD4+ buněk (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 podtypem 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)
Další ^c	55,2% (16/29)	83,3% (25/30)	-28,2% (-51,0; -5,3)
Průměrná změna počtu CD4+ buněk od výchozího stavu (x 10 ⁶ /l) ^e	+108	+112	-5 ^d (-25; 16)

^a Dopotčítávání podle algoritmu TLOVR

^b Založeno na normální aproximaci rozdílu v % odpovědi

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

^d Rozdíly v průměrných hodnotách

^e byla použita metoda *Last Observation Carried Forward* pro nahrazení chybějících pozorování

Ve 48. týdnu se virologická odpověď definovaná jako procento pacientů s plazmatickou hladinou HIV-1 RNA < 50 kopií/ml u léčby kombinací darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně ukázala jako noninferioritní (v rozmezí 12 %, předem definovaném jako noninferioritní) ve srovnání s kombinací darunavir/ritonavir v dávce 600/100 mg dvakrát denně v obou populacích, pacientů *Intent-To-Treat* (ITT) tak pacientů sledovaných v protokolu (*On Protocol*, OP populace).

Přípravek REZOLSTA se nesmí používat u pacientů s jednou nebo více než jednou mutací spojenou s rezistencí k darunaviru (DRV RAM) nebo u HIV-1 RNA ≥ 100 000 kopií/ml nebo počtu CD4+ buněk < 100 buněk x 10⁶/l (viz body 4.2 a 4.4). Pro pacienty s jiným podtypem HIV-1 než B jsou dostupné pouze omezené údaje.

Pediatrická populace

Farmakokinetika, bezpečnost a antivirová aktivita darunaviru a kobicistatu, v dávkách a složeních schválených jako jednotlivé léčivé látky a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými, byly hodnoceny v otevřené studii (GS-US-216-0128) u HIV-1 virologicky suprimovaných dospívajících (kohorta 1, n = 7) a dětí (kohorta 2, n = 8) ve věku od 6 let až méně než 18 let a s tělesnou hmotností nejméně 25 kg.

Dospívající účastníci ve věku 12 až méně než 18 let dostávali jednou denně 800 mg darunaviru a 150 mg kobicistatu (podáváno jak samostatné tablety) a nejméně 2 NRTI. Děti ve věku od 6 až méně než 12 let

s tělesnou hmotností nejméně 25 kg dostávaly jednou denně darunavir (600, 675 nebo 800 mg v závislosti na tělesné hmotnosti) a 150 mg kobicistatu (podáváno jak samostatné tablety) a nejméně 2 NRTI.

Tabulka 8 níže uvádí hlavní cílové parametry související s antivirovou aktivitou v těchto dvou kohortách.

Tabulka 8 Virologické výsledky u virologicky suprimovaných dětí a dospívajících již léčených ART ve 48. týdnu		
GS-US-216-0128		
Výsledky ve 48. týdnu	Kohorta 1^b darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n = 7)	Kohorta 2^c darunavir/kobicistat + nejméně 2 NRTI (n = 8)
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml podle přístupu Snapshot dle FDA	85,7 % (6)	100 % (8)
CD4+ medián procentuální změny výchozích hodnot ^a	-6,1 %	0,75 %
CD4+ medián změny výchozích hodnot počtu buněk ^a	-342 buněk/mm ³	-20 buněk/mm ³

^a Bez imputace (pozorované údaje)

^b Kohorta 1 = dospívající ve věku 12 až méně než 18 let s tělesnou hmotností nejméně 40 kg

^c Kohorta 2 = děti ve věku 6 až méně než 12 let s tělesnou hmotností nejméně 25 kg

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem REZOLSTA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV-1.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie biologické dostupnosti u zdravých subjektů ukázala, že expozice darunaviru v přípravku REZOLSTA je srovnatelná s expozicí darunaviru v kombinaci darunavir/ritonavir v dávce 800/100 mg jednou denně v ustáleném stavu a po jídle.

Bioekvivalence mezi přípravkem REZOLSTA a darunavirem/kobicistatem podávanými jako jednotlivé léčivé látky byla u zdravých subjektů stanovena u dávek 800/150 mg po jídle a nalačno a u dávek 675/150 mg po jídle.

Absorpce

Darunavir

Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání jedné dávky darunaviru 600 mg samostatně byla přibližně 37 %.

U zdravých dobrovolníků se darunavir po perorálním podání přípravku REZOLSTA absorboval rychle. Maximální plazmatické koncentrace darunaviru je v přítomnosti kobicistatu obvykle dosaženo během 3 až 4,5 hodin. Po perorálním podání přípravku REZOLSTA u zdravých dobrovolníků bylo maximální plazmatické koncentrace kobicistatu dosahováno 2 - 5 hodin po podání.

Při podání s jídlem je relativní expozice darunaviru 1,7násobně vyšší než při podání nalačno. Z toho důvodu se má přípravek REZOLSTA ve formě tablet užívat s jídlem. Druh jídla nemá na expozici přípravku REZOLSTA vliv.

Distribuce

Darunavir

Darunavir se přibližně z 95 % váže na plazmatické proteiny. Darunavir se primárně váže na plazmatický α 1- kyselý glykoprotein.

Po intravenózním podání činil distribuční objem samotného darunaviru $88,1 \pm 59,0$ l (průměr $\pm$ SD) a byl zvýšen na $131 \pm 49,9$ l (průměr $\pm$ SD) v přítomnosti 100 mg ritonaviru dvakrát denně.

Kobicistat

Kobicistat se z 97 až 98 % váže na plazmatické proteiny u člověka a průměrný poměr jeho koncentrace v krvi a v plazmě byl přibližně 2.

Biotransformace

Darunavir

In vitro studie s lidskými jaterními mikrozomy (HLMs) ukázaly, že darunavir je primárně metabolizován oxidací. Darunavir je extenzivně metabolizován jaterním CYP systémem, téměř výlučně izoenzymem CYP3A4. Studie se značeným ^{14}C -darunavirem u zdravých dobrovolníků prokázaly, že většina radioaktivity v plazmě po jedné dávce 400/100 mg kombinace darunavir/ritonavir pochází z původního léčiva. U člověka byly zjištěny nejméně 3 oxidační metabolity darunaviru; přičemž všechny z nich měly aktivitu oproti divokému typu HIV nejméně 10x nižší než darunavir.

Kobicistat

Kobicistat je metabolizován prostřednictvím oxidace zprostředkované CYP3A (hlavní) a CYP2D6 (minoritní) a nepodléhá glukuronidaci. Po perorálním podání ^{14}C -kobicistatu, 99% cirkulující radioaktivity v plazmě byl nezměněný kobicistat. Nízké hladiny metabolitů jsou pozorovány v moči a stolici a nepřispívají k CYP3A inhibiční aktivitě kobicistatu.

Eliminace

Darunavir

Po podání dávky 400/100 mg kombinace ^{14}C darunaviru s ritonavirem bylo přibližně 79,5 % ^{14}C -darunaviru nalezeno ve stolici a 13,9 % v moči. Z podané dávky bylo v nezměněné formě ^{14}C -darunaviru nalezeno 41,2 % ve stolici a 7,7 % v moči. Výsledný eliminační poločas darunaviru v kombinaci s ritonavirem činil přibližně 15 hodin. Clearance darunaviru samotného (150 mg) po intravenózním podání činila 32,8 l/hod a v kombinaci s nízkou dávkou ritonaviru 5,9 l/hod.

Kobicistat

Po perorálním podání ^{14}C -kobicistatu, 86 % dávky bylo nalezeno ve stolici a 8,2 % dávky v moči. Medián terminálního plazmatického poločasu kobicistatu po podání přípravku REZOLSTA je přibližně 3 - 4 hodiny.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Dostupné farmakokinetické údaje o různých složkách přípravku REZOLSTA naznačují, že mezi dospělými a dospívajícími nebo dětmi s tělesnou hmotností nejméně 25 kg nebyly v expozici darunaviru nebo kobicistatu zjištěny žádné klinicky relevantní rozdíly po jednorázovém podání DRV/COBI jako samostatných látek u pacientů s HIV-1 (viz tabulka 9 níže).

Tabulka 9 Souhrn údajů o farmakologických parametrech darunaviru (DRV) a kobicistatu (COBI) po jednorázovém podání DRV/COBI ve studiích GS-US-216-0130 (dospělí) a GS-US-216-0128 (pediatrická populace)			
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128	
Studie/Populace	Dospělí s HIV-1 DRV 800 mg/COBI 150 mg jednotlivé látky průměr (% CV)	Kohorta 1 část A dospívající s HIV-1 ve věku ≥ 12 až < 18 let s tělesnou hmotností ≥ 40 kg DRV 800 mg/COBI 150 mg jednotlivé látky průměr (% CV)	Kohorta 2 děti ve věku ≥ 6 až < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 25 až < 40 kg DRV 675 mg/COBI 150 mg jednotlivé látky průměr (% CV)
DRV			
n	60	7	8
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92,052 (18,7) ^c
C_{max} (ng/ml)	7 663 (25,1)	7 506 (21,7)	-
C_{0h} (ng/ml)	1 311 (74,0) ^b	1 087 (91,6)	1,345 (42,3) ^c
COBI			
n	60	7	7
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)^a	7 596 (48,1) ^b	8 741 (34,9)	16,103 (35,0) ^d
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1 116 (20,0)	1,510 (21,9)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d
% CV = koeficient změny; n = počet účastníků; AUC _{0-24h} = plocha pod křivkou průběhu koncentrace v čase během 24 hodin; C _{max} = maximální plazmatická koncentrace; C _{0h} = plazmatická koncentrace před dávkou; COBI = kobicistat; DRV = darunavir; HIV-1 = virus lidské imunodeficiency typu 1. ^a Sběr jako AUC _{0h} ; koncentrace před podáním dávky (0 hodin) byla použita jako náhrada za koncentraci po 24 hodinách pro účely odhadu AUC _{0-24h} ^b n = 59 ^c Odvozeno z farmakokinetického populačního modelování ^d n = 5			

Starší pacienti

Darunavir

U této populace jsou k dispozici pouze omezené informace. Populační analýza farmakokinetiky u HIV infikovaných pacientů prokázala, že ve věkovém rozmezí (18 až 75 let) není významný rozdíl ve farmakokinetice hodnocené u pacientů infikovaných HIV (n = 12, věk ≥ 65) (viz bod 4.4). U pacientů nad 65 let však byly k dispozici pouze omezené údaje.

Kobicistat

Farmakokinetika kobicistatu nebyla u starších osob (65 let a starší) zcela vyhodnocena.

Pohlaví

Darunavir

Při analýze farmakokinetiky v různých populacích se u žen s infekcí HIV zjistila mírně zvýšená expozice darunaviru (16,8 %) ve srovnání s muži infikovanými HIV. Tento rozdíl není klinicky významný.

Kobicistat

U kobicistatu nebyly zjištěny žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly vztahující se k faktoru pohlaví.

Porucha funkce ledvin

Přípravek REZOLSTA nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Darunavir

Výsledky bilanční studie kombinace ^{14}C -darunaviru s ritonavirem prokázaly, že přibližně 7,7 % podané dávky darunaviru je vyloučeno močí v nezměněné formě.

Třebaže nebyl darunavir u pacientů s poruchou funkce ledvin studován, populační analýza farmakokinetiky prokázala, že farmakokinetika darunaviru nebyla u pacientů infikovaných HIV se středně těžkou poruchou funkce ledvin významně ovlivněna (CrCl mezi 30 - 60 ml/min, n = 20) (viz body 4.2 a 4.4).

Kobicistat

Studie farmakokinetiky kobicistatu byla provedena u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu pod 30 ml/min), kteří nebyli infikováni HIV-1. Mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin a zdravými dobrovolníky nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu, v souladu s nízkou renální clearance kobicistatu.

Porucha funkce jater

Přípravek REZOLSTA nebyl zkoumán u pacientů s poruchou funkce jater.

Darunavir

Darunavir je převážně metabolizován a eliminován játry. Ve studii s opakovaným podáním darunaviru s ritonavirem (600/100 mg) dvakrát denně bylo prokázáno, že celkové plazmatické koncentrace darunaviru u subjektů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh, n = 8) a středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh, n = 8) poruchou funkce jater byly srovnatelné s koncentracemi u zdravých dobrovolníků. Koncentrace volného darunaviru byly však o přibližně 55 % (třída A dle Childa a Pugh) a 100 % (třída B dle Childa a Pugh) vyšší. Klinický význam tohoto zvýšení není znám, proto má být přípravek darunavir/ritonavir užíván s opatrností. Účinek těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku darunaviru nebyl dosud studován (viz body 4.2, 4.3 a 4.4).

Kobicistat

Kobicistat je převážně metabolizován a eliminován játry. Studie farmakokinetiky kobicistatu byla provedena u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh), kteří nebyli infikováni HIV-1. Mezi jedinci se středně těžkou poruchou funkce a zdravými dobrovolníky nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetice kobicistatu. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky přípravku REZOLSTA. Vliv těžké poruchy funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) na farmakokinetiku kobicistatu nebyl studován.

Infekce virem hepatitidy B a/nebo C

V klinických studiích nebyly k dispozici dostatečné farmakokinetické údaje pro stanovení vlivu hepatitidy typu B a/nebo C na farmakokinetiku darunaviru a kobicistatu (viz body 4.4 a 4.8).

Těhotenství a období po porodu

Léčba darunavirem/kobicistatem v dávce 800/150 mg jednou denně během těhotenství vede k nízké expozici darunaviru. U žen, které přípravek REZOLSTA dostávaly během druhého trimestru těhotenství, byly v porovnání se stavem po porodu průměrné intraindividuální hodnoty $C_{\max}$, $\text{AUC}_{24\text{h}}$ a $C_{\min}$ celkového darunaviru o 49 %, 56 %, respektive o 92 % nižší; během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu hodnoty $C_{\max}$, $\text{AUC}_{24\text{h}}$ a $C_{\min}$ celkového darunaviru nižší o 37 %, 50 %, respektive o 89 %. Nenavázaná frakce byla také podstatně snížena, včetně přibližně 90 % snížení hladin $C_{\min}$. Hlavní příčina těchto nízkých expozic spočívá ve výrazném snížení expozice kobicistatu v důsledku enzymové indukce související s těhotenstvím (viz tabulka 10 níže).

Tabulka 10 Farmakokinetické výsledky celkového darunaviru po podání darunaviru/kobicistatu v dávce 800/150 mg jednou denně v rámci antiretrovirového režimu, během druhého trimestru těhotenství, třetího trimestru těhotenství a po porodu			
Farmakokinetika celkového darunaviru (průměrná hodnota ± SD)	Druhý trimestr těhotenství (n = 7)	Třetí trimestr těhotenství (n = 6)	Po porodu (6-12 týdnů) (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

Expozice kobicistatu byla v těhotenství nižší, potenciálně vedoucí k suboptimální potenciaci darunaviru. Během druhého trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu o 50 %, 63 %, respektive o 83 % nižší. Během třetího trimestru těhotenství byly v porovnání se stavem po porodu C_{max} , AUC_{24h} a C_{min} kobicistatu nižší o 27 %, 49 %, respektive o 83 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Darunavir

Studie toxicity byly provedeny v dávkování až do klinických hladin se samotným darunavirem na myších, laboratorních potkanech a psech a v kombinaci s ritonavirem na laboratorních potkanech a psech.

Ve studiích toxicity po opakovaném podání u myší, laboratorních potkanů a psů byly nalezeny pouze omezené účinky léčby darunavirem. U hlodavců byly identifikovány jako cílové orgány hematopoetický systém, koagulační systém, játra a štítná žláza. Byl pozorován variabilní, ale mírný pokles parametrů erytrocytů společně se zvýšením aktivovaného parciálního tromboplastinového času.

Změny byly pozorovány v játrech (hepatocytární hypertrofie, vakuolizace, zvýšení jaterních enzymů) a štítné žláze (folikulární hypertrofie). U laboratorních potkanů vedla kombinace darunaviru s ritonavirem k mírnému zvýšení účinku na parametry erytrocytů, na játra a štítnou žlázu a ke zvýšení incidence fibrózy ostrůvků v pankreatu (pouze u samic laboratorních potkanů) ve srovnání se samotným darunavirem. U psů nebyly zjištěny žádné významnější známky toxicity nebo identifikovány toxické vlivy na cílové orgány při expozici jako u člověka, který užívá doporučenou dávku.

Ve studii provedené u laboratorních potkanů byly sníženy počty žlutých tělísek a implantací za přítomnosti maternální toxicity. Kromě toho však nebylo zjištěno žádné ovlivnění páření nebo fertility při léčbě darunavirem až do dávky 1 000 mg/kg/den a hladinách expozice nižších (AUC 0,5násobně) než u člověka, který užíval doporučenou dávku. Až do stejných dávek nebyla zjištěna teratogenita u laboratorních potkanů a králíků při léčbě samotným darunavirem a ani u myší při léčbě darunavirem v kombinaci s ritonavirem. Hladiny expozice byly nižší než expozice u člověka, který užíval doporučenou dávku. Při hodnocení pre- a postnatálního vývoje laboratorních potkanů byl darunavir s ritonavirem nebo bez ritonaviru příčinou přechodného snížení přírůstku tělesné hmotnosti mláďat během laktace a došlo k mírnému opoždění v otevření očí a uší. Darunavir v kombinaci s ritonavirem způsobil snížení počtu mláďat, které projevíly úlekovou odpověď v 15. dni laktace a snížení počtu přežívajících mláďat během laktace. Tyto účinky mohou být přičítány sekundární expozici léčivé látky u mláďat prostřednictvím mateřského mléka a/nebo maternální toxicitě. Darunavir podávaný samotný nebo v kombinaci s ritonavirem neovlivnil žádné funkce po odstavení kojení. U juvenilních laboratorních potkanů dostávajících darunavir až do dne 23 - 26 byla pozorována zvýšená mortalita, u některých zvířat s

křečemi. Expozice v plazmě, játrech a mozku byly po srovnatelných dávkách v mg/kg mezi 5. a 11. dnem věku významně vyšší než u dospělých potkanů. Po 23. dni života byla expozice srovnatelná s koncentrací u dospělých potkanů. Zvýšená expozice byla způsobena pravděpodobně alespoň částečně nezralostí enzymů metabolizujících léčivou látku u nedospělých zvířat. U nedospělých potkanů s dávkou 1 000 mg/kg darunaviru (jednorázová dávka) ve 26. dni věku nebo 500 mg/kg (opakovaná dávka) ve 23. až 50. dni věku nebyla pozorována žádná s léčbou spojená úmrtí a expozice a profil toxicity byly srovnatelné s dospělými potkany.

Vzhledem k nejasnostem týkajícím se rychlosti vývoje hematoencefalické bariéry u člověka a vývoje jaterních enzymů se přípravek REZOLSTA nemá používat u dětí do 3 let.

Na kancerogenní potenciál byl darunavir hodnocen po dobu až 104 týdnů u myši a potkanů při perorálním podání žaludeční sondou. Myšim byly podávány denní dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanům denní dávky 50, 150 a 500 mg/kg. U samců i samic obou druhů byl pozorován na dávce závislý nárůst výskytu hepatocelulárních adenomů a karcinomů. U samců potkanů byly pozorovány adenomy folikulárních buněk štítné žlázy. U myši ani potkanů nezpůsobilo podání darunaviru statisticky významný vzestup výskytu dalších benigních nebo maligních neoplazmat. Pozorované hepatocelulární tumory a nádory štítné žlázy u hlodavců se nepovažují za významné pro člověka. Opakované podávání darunaviru potkanům vyvolalo indukci jaterních mikrozomálních enzymů a zvýšení vylučování hormonů štítné žlázy, což u potkanů, nikoli však u člověka, vede ke vzniku neoplazmat štítné žlázy. U nejvyšších zkoušených dávek byly systémové expozice (založené na AUC) darunaviru při souběžném podání s ritonavirem mezi 0,4 a 0,7násobkem (myši) a 0,7 a 1násobkem (potkani) expozic pozorovaných po podání doporučených terapeutických dávek člověku.

Po dvouletém podávání darunaviru při expozicích rovnajících se nebo nižších než expozice u člověka byly pozorovány změny na ledvinách u myši (nefróza) a u potkanů (chronická progresivní nefropatie).

V řadě *in vitro* a *in vivo* zkoušek včetně testu reverzních mutací u bakterií (Amesův test), chromozomální aberace na lidských lymfocytech a mikronukleového testu *in vivo* u myši, nebyl darunavir mutagenní nebo genotoxický.

Kobicistat

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V rámci studií vývojové toxicity nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků. U potkanů došlo ke změnám osifikace páteře a sternebra plodu na dávkách, které na matku působily výrazně toxicky.

Studie *ex vivo* prováděné na králících a studie *in vivo* prováděné na psech naznačují, že kobicistat má nízký potenciál prodloužit QT interval a může mírně prodloužit PR interval a snížit funkci levé komory srdeční při průměrné koncentraci alespoň 10násobně vyšší, než je expozice u člověka v doporučené denní dávce 150 mg.

Dlouhodobé studie karcinogenity kobicistatu prováděné na potkanech odhalily tumorigenní potenciál specifický pro tento druh, který není považován za pro člověka významný. Dlouhodobé studie karcinogenity u myši neprokázaly karcinogenní potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

REZOLSTA 800 mg/150 mg tablety

Jádro tablety

Hypromelosa
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Silicifikovaná mikrokrytalická celuloza
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol/polyethylenglykol
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek
Červený oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tablety

Jádro tablety

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Mikrokrytalická celuloza
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)
Makrogol/polyethylenglykol
Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

REZOLSTA 800 mg/150 mg potahované tablety

3 roky

6 týdnů po prvním otevření lahvičky.

REZOLSTA 675 mg/150 mg potahované tablety

3 roky

8 týdnů po prvním otevření lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

REZOLSTA 800 mg/150 mg potahované tablety

Bílá HDPE lahvička obsahující 30 tablet, s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení: 1 lahvička.

REZOLSTA 675 mg/150 mg potahované tablety

Bílá HDPE lahvička obsahující 30 tablet, s polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem.
Velikost balení: 1 lahvička.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

800 mg/150 mg REZOLSTA: EU/1/14/967/001
675 mg/150 mg REZOLSTA: EU/1/14/967/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. listopadu 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 31. července 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.