

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane
REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 675 mg darunawiru (w postaci etanolanu) i 150 mg kobicystatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki)

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane

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

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki powlekane

Zielona do ciemnozielonej, owalna tabletka o wymiarach 21 mm x 10 mm z linią podziału, z wytłoczonym oznakowaniem „675” po jednej stronie i „TG” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy REZOLSTA jest wskazany do stosowania jednocześnie z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV-1) u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży w wieku co najmniej 6 lat i masie ciała co najmniej 25 kg.

Wytucznych do zastosowania produktu leczniczego REZOLSTA powinny dostarczyć wyniki badań genotypu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Dorośli oraz dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Pacjenci niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to jedna tabletka zawierająca 800 mg darunawiru i 150 mg

kobicystatu, przyjmowana raz na dobę z posiłkiem.

Pacjenci poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Jedna tabletka zawierająca 800 mg darunawiru i 150 mg kobicystatu raz na dobę w trakcie posiłku może być stosowana u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji (DRV-RAM)* towarzyszących oporności na darunawir, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1).

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

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat i masie ciała co najmniej 25 kg do mniej niż 40 kg

Dzieci i młodzież niepoddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Zalecany schemat dawkowania to jedna tabletka zawierająca 675 mg darunawiru i 150 mg kobicystatu, przyjmowana raz na dobę z posiłkiem.

Dzieci i młodzież poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Jedna tabletka zawierająca 675 mg darunawiru i 150 mg kobicystatu raz na dobę w trakcie posiłku może być stosowana u pacjentów poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, lecz bez mutacji DRV-RAM*, oraz u których wiremia HIV-1 RNA wynosi $<100\,000$ kopii/ml, a liczba komórek CD4⁺ wynosi $\geq 100 \times 10^6/l$ (patrz punkt 4.1).

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

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

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Produkt REZOLSTA jest również dostępny w postaci tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej zawierających 600 mg darunawiru/90 mg kobicystatu dla dzieci w wieku co najmniej 3 lat, o masie ciała co najmniej 15 kg do poniżej 25 kg.

Pominięcie dawki

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

Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty w ciągu 4 godzin od przyjęcia produktu leczniczego, należy jak najszybciej przyjąć kolejną dawkę produktu REZOLSTA z posiłkiem. Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty po więcej niż 4 godzinach od przyjęcia produktu leczniczego, pacjent nie musi przyjmować kolejnej dawki aż do następnej pory ustalonej w schemacie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Darunawir i kobicystat są metabolizowane przez wątrobę. Odrębne badania z użyciem darunawiru/rytonawiru i kobicystatu wskazują, że nie jest konieczne dostosowywanie dawki

u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym (klasa A wg skali Child-Pugh) ani umiarkowanym (klasa B wg skali Child-Pugh), jakkolwiek należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu REZOLSTA u tych pacjentów.

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

Dodatkowe informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem u dzieci w wieku poniżej 3 lat ze względu na obawy o bezpieczeństwo związane z toksycznością i śmiertelnością obserwowaną u młodych szczurów, którym podawano darunawir do 23-26 dnia życia (patrz punkt 5.3).

Ciąża i połóg

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir (patrz punkty 4.4 i 5.2). Dlatego nie należy rozpoczynać tej skojarzonej terapii w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem REZOLSTA należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir/rytonawir.

Sposób podania

Podanie doustne.

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

Dorośli oraz dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki 800 mg/150 mg, tabletkę można podzielić na dwie części za pomocą przecinaka do tabletek. Każdą część należy spożyć natychmiast po podzieleniu, aby zapewnić podanie całej dawki.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat i masie ciała co najmniej 25 kg do mniej niż 40 kg

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki 675 mg/150 mg, tabletkę można ręcznie podzielić na dwie części. Każdą część należy spożyć natychmiast po podzieleniu, aby zapewnić podanie całej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.

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

Skojarzone stosowanie z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak wymienione poniżej produkty lecznicze, ze względu na możliwość utraty działania terapeutycznego (patrz punkt 4.5):

- karbamazepina, fenobarbital, fenytoina
- ryfamipicyna
- lopinawir z rytonawirem
- dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Skojarzone stosowanie z produktami leczniczymi, takimi jak wymienione poniżej, z powodu możliwości wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu działań niepożądanych (patrz punkt 4.5):

- alfuzosyna
- amiodaron, beprydyl, dronedaron, iwabradyna, chinidyna, ranolazyna
- astemizol, terfenadyna
- kolchicina, gdy jest stosowana u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5)
- ryfamipicyna
- pochodne alkaloidów sporyszu (np. dihydroergotamina, ergometryna, ergotamina, metylergonowina)
- cyzapryd
- dapoksetyna
- domperidon
- naloksegol
- lurazydon, pimozyd, kwetiapina, sertindol (patrz punkt 4.5)
- elbaswir z grazoprewirem
- triazolam, midazolam podawany doustnie (środki ostrożności dotyczące podawania midazolamu parenteralnie, patrz punkt 4.5)
- syldenafile - gdy jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, awanafil
- symwastatyna, lowastatyna i lomitapid (patrz punkt 4.5)
- tikagrelor.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Pacjenci stosujący wcześniej terapię przeciwretrowirusową

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

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

Ciąża

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawkach 800/150 mg w drugim i trzecim trymestrze ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir, a stężenia C_{min} zmniejszyły się o około 90% (patrz

punkt 5.2). Stężenie kobicystatu jest zmniejszone, co może skutkować niewystarczającym wzmocnieniem właściwości farmakokinetycznych. Znaczne zmniejszenie ekspozycji na darunawir może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonego ryzyka przeniesienia zakażenia HIV z matki na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać tej skojarzonej terapii w czasie ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym REZOLSTA, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.6). Jako alternatywę można rozważyć darunawir z małą dawką rytonawiru.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Ciężkie reakcje skórne

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

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

Pacjenci z alergią na sulfonamidy

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

Hepatotoksyczność

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

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

W razie wystąpienia nowych oznak lub pogorszenia się istniejących zaburzeń czynności wątroby (w tym istotnego klinicznie zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych i (lub) objawów takich

jak: zmęczenie, jadłowstręt, nudności, żółtaczka, ciemne zabarwienia moczu, tkliwość wątroby, powiększenie wątroby), należy niezwłocznie rozważyć przerwanie lub odstawienie leczenia.

Pacjenci z chorobami współistniejącymi

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

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

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

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające by ocenić, czy jednoczesne podawanie tenofowiru dyzoproksylu i kobicystatu wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony nerek w porównaniu ze schematami zawierającymi dyzoproksyl tenofowiru bez kobicystatu.

Pacjenci z hemofilią

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

Masa ciała i parametry metaboliczne

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

Martwica kości

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

Zespół zapalnej rekonstrukcji immunologicznej (ang. *Immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS)

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

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

Interakcje z produktami leczniczymi

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

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

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

Substancje pomocnicze

Produkt REZOLSTA zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

z darunawirem/kobicystatem, darunawirem/rytonawirem i z kobicystatem przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Produkty lecznicze, na które może wpływać darunawir/kobicystat

Darunawir jest inhibitorem CYP3A, słabym inhibitorem CYP2D6 i inhibitorem P-gp. Kobicystat jest inhibitorem CYP3A i słabym inhibitorem CYP2D6. Kobicystat hamuje transportery glikoproteiny P (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3. Nie należy się spodziewać hamowania przez kobicystat: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ani CYP2C19. Nie należy się spodziewać indukcji przez kobicystat CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 ani P-gp (MDR1).

Jednoczesne podawanie darunawiru/kobicystatu i produktów leczniczych, metabolizowanych głównie przez CYP3A lub transportowanych przez glikoproteinę P, BCRP, MATE1, OATP1B1 i OATP1B3, może skutkować zwiększoną ekspozycją układową na te produkty, co może zwiększyć lub wydłużyć ich działanie terapeutyczne i nasilić działania niepożądane (patrz punkt 4.3 lub poniższa tabela).

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

Jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z produktami leczniczymi, których czynny metabolit powstaje przy udziale CYP3A, może skutkować zmniejszeniem stężenia tych czynnych metabolitów, potencjalnie prowadząc do utraty działania terapeutycznego. Interakcje te opisano w poniższej tabeli interakcji.

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na darunawir/ kobicystat

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

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

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

Tabela interakcji

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

Profil interakcji darunawiru zależy od tego, co stosowane jest jako wzmacniacz farmakokinetyczny, rytonawir, czy kobicystat, dlatego zalecenia do stosowania darunawiru w skojarzeniu z innym lekiem mogą być różne. W poniższej tabeli wskazano, kiedy zalecenia dla produktu REZOLSTA różnią się od zaleceń dla darunawiru wzmocnionego małą dawką rytonawiru. Należy zapoznać się

z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu PREZISTA w celu uzyskania dalszych informacji.

Poniższa lista przykładów interakcji lekowych w tabeli 1. nie jest wyczerpująca, dlatego należy zapoznać się z charakterystyką każdego leku podawanego jednocześnie z produktem REZOLSTA, w celu uzyskania informacji dotyczących szlaków metabolizmu i interakcji, potencjalnych zagrożeń i konkretnych działań, które należy podjąć w odniesieniu do jednoczesnego podawania.

Tabela 1 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecane dawki		
Przykłady produktów leczniczych według grup terapeutycznych	Interakcja	Zalecenia dotyczące stosowania skojarzonego
LEKI PRZECIWI WIRUSOWI HIV		
<i>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</i>		
Dolutegrawir	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się, by dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktu REZOLSTA.	Produkt REZOLSTA i dolutegrawir można stosować bez modyfikacji dawki.
Raltegrawir	Wyniki niektórych badań wskazują, że raltegrawir może powodować niewielkie zmniejszenie stężenia darunawiru w osoczu.	Obecnie wpływ raltegrawiru na stężenie darunawiru w osoczu nie wydaje się klinicznie istotny. Produkt REZOLSTA w skojarzeniu z raltegrawirem można stosować bez modyfikacji dawki.
<i>HIV NRTI (nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)</i>		
Dydanozyna 400 mg jeden raz na dobę	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikających z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z dydanozyną nie wymaga modyfikacji dawki. W razie skojarzonego stosowania - dydanozynę podaje się na pusty żołądek 1 godzinę przed lub 2 godziny po zastosowaniu produktu REZOLSTA (przyjmowanego podczas posiłku).
Dyzoprosyl tenofowiru* *badanie przeprowadzono z zastosowaniem fumaranu dyzoprosylu tenofowiru	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie tenofowiru w osoczu (hamowanie glikoproteiny P)	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z dyzoprosylem tenofowiru nie wymaga modyfikacji dawki. Jeśli produkt REZOLSTA podaje się łącznie z dyzoprosylem tenofowiru, może być wskazane monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącą chorobą układową lub chorobą nerek, albo u pacjentów przyjmujących leki uszkadzające nerki.
Emtrycytabina/ alafenamid tenofowiru (F/TAF)	Alafenamid tenofowiru ↔ Tenofowir ↑	Zalecana dawka F/TAF to 200/10 mg raz na dobę podczas stosowania z produktem REZOLSTA.
Abakawir Emtrycytabina Lamiwudyna Stawudyna Zydowudyna	Nie przewiduje się interakcji pomiędzy produktem REZOLSTA, a innymi lekami z grupy NRTI, ze względu na odmienne drogi ich wydalania (tj. emtrycytabina, lamiwudyna, stawudyna, zydowudyna głównie są usuwane przez nerki), a w metabolizmie abakawir nie bierze udziału CYP.	Produkt REZOLSTA można przyjmować z lekami z grupy NRTI bez zmiany dawki.

HIV NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy)		
Efawirenz	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że efawirenz będzie zmniejszał stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i efawirenu. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Etrawiryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że etrawiryna będzie zmniejszała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i etrawiryny. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Newirapina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że newirapina będzie zmniejszała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A). Przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie newirapiny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA i newirapiny. Te zalecenia różnią się od zaleceń dotyczących stosowania darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji, patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
Rylpiwiryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie rylpiwiryny w osoczu (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z rylpiwiryną nie wymaga modyfikacji dawki, gdyż spodziewane zwiększenie stężenia rylpiwiryny nie uważa się za istotne klinicznie.
ANTAGONISTY CCR5		
Marawirok 150 mg dwa razy na dobę	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie marawiroku (hamowanie CYP3A)	Dawka marawiroku stosowanego w skojarzeniu z produktem REZOLSTA powinna wynosić 150 mg dwa razy na dobę. Dalsze informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla marawiroku.
ANTAGONISTY RECEPTORA α1-ADRENERGICZNEGO		
Alfuzosyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie alfuzosyny (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i alfuzosyny jest przeciwwskazane. (patrz punkt 4.3).
LEKI ANESTETYCZNE		
Alfentanyl	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie alfentanilu w osoczu.	Jednoczesne stosowanie z produktem REZOLSTA może wymagać zmniejszenia dawki alfentanilu i monitorowania, ze względu na ryzyko wystąpienia przedłużającej się lub opóźnionej depresji oddechowej.
LEKI ZOBOJĘTNIAJĄCE SOK ŻOŁĄDKOWY		
Wodorotlenek glinu/ magnezu Węglan wapnia	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z lekami zobojętniającymi nie wymaga modyfikacji dawki.

LEKI PRZECIWDŁAWICOWE/PRZECIWARYTMICZNE		
Dyzopyramid Flekainid Lidokaina (podawana ogólnie) Meksyletyna Propafenon Amiodaron Beprydyl Dronedaron Iwabradyna Chinidyna Ranolazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenia leków przeciwaritmicznych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Należy zachować ostrożność, w razie możliwości oceniać stężenie terapeutyczne tych leków przeciwaritmicznych, gdy są podawane w skojarzeniu z produktem REZOLSTA. Jednoczesne podawanie amiodaronu, beprydylu, dronedaronu, iwabradyny, chinidyny lub ranolazyny i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Digoksyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększał stężenie digoksyny w osoczu (hamowanie glikoproteiny P)	Zaleca się, aby w początkowym okresie pacjentom stosującym produkt REZOLSTA podawać digoksynę w możliwie najmniejszej dawce. Dawkowanie digoksyny należy ostrożnie zwiększać, w celu osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego, oceniając jednocześnie ogólny stan kliniczny pacjenta.
ANTYBIOTYKI		
Klarytromycyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że klarytromycyna będzie zwiększała stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (hamowanie CYP3A). Stężenia klarytromycyny mogą zwiększać się w razie jednoczesnego zastosowania produktu REZOLSTA (hamowanie CYP3A)	Należy zachować ostrożność, gdy podaje się klarytromycynę w skojarzeniu z produktem REZOLSTA. W przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego dla klarytromycyny w celu ustalenia dawki.
LEKI PRZECIWKREPEWY/INHIBITORY AGREGACJI PŁYTEK		
Apiksaban Rywaroksaban	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z tymi lekami przeciwzakrzepowymi może zwiększać stężenia leków przeciwzakrzepowych (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P).	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu REZOLSTA z bezpośrednim doustnym lekiem przeciwzakrzepowym (DOAC), który jest metabolizowany przez CYP3A4 i transportowany przez glikoproteinę P, ponieważ może to prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia.

Eteksylan dabigatranu Edoksaban	eteksylan dabigatranu (150 mg): <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg</u> <u>w pojedynczej dawce:</u> dabigatran AUC ↑ 164% dabigatran C _{max} ↑ 164% <u>darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę:</u> dabigatran AUC ↑ 88% dabigatran C _{max} ↑ 99%	Wymagane jest monitorowanie kliniczne i zmniejszenie dawki w przypadku jednoczesnego podawania DOAC transportowanego przez glikoproteinę P, ale nie metabolizowanego przez CYP3A4, w tym eteksylanu dabigatranu i edoksabanu, z produktem leczniczym REZOLSTA.
Tikagrelor	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z tikagrelorom może zwiększać stężenie tikagreloru (hamowanie CYP3A i (lub) glikoproteiny P)	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i tikagreloru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klopidogrel	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA z klopidogrelem może zmniejszać stężenie czynnego metabolitu klopidogrelu w osoczu, co może zmniejszyć aktywność przeciwplateklopidogrelu.	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA z klopidogrelem nie jest zalecane. Zaleca się stosowanie innych leków przeciwplatekowych, na które nie wpływa hamowanie CYP ani indukcja (np. prasugrel) (patrz punkt 4.3).
Warfaryna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zmieniać stężenia warfaryny w osoczu.	Zaleca się monitorowanie międzynarodowego znormalizowanego współczynnika (INR) podczas skojarzonego stosowania warfaryny z produktem REZOLSTA.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina Fenobarbital Fenytoina	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że leki przeciwpadaczkowe będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A).	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA z tymi lekami przeciwpadaczkowymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Klonazepam	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenie klonazepamu w osoczu (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną podczas skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA z klonazepamem.
LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Suplementy ziołowe Ziele dziurawca	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ziele dziurawca będzie zmniejszać stężenie darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Jednoczesne stosowanie ziela dziurawca i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

LEKI PRZECIWGRUŹLICZE		
Ryfampicyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że ryfampicyna będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Skojarzone podawanie ryfampicyny i produktu REZOLSTA jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Ryfabutyna Ryfapecyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że te leki przeciwgruźlicze będą zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Nie zaleca się skojarzonego stosowania produktu REZOLSTA z ryfabutyną lub ryfapecyną. Jeśli takie skojarzenie jest potrzebne, dawka ryfabutyny wynosi 150 mg 3 razy w tygodniu w ustalonych dniach (np. poniedziałek-środa-piątek). Należy zintensyfikować obserwację pacjentów pod kątem działań niepożądanych związanych z ryfabutyną, w tym neutropenii i zapalenia błony naczyniowej oka, z powodu spodziewanego zwiększenia ekspozycji na ryfabutynę. Nie badano zmniejszania dawki ryfabutyny. Należy pamiętać, że podawanie dwa razy w tygodniu dawki 150 mg może nie zapewniać optymalnej ekspozycji na ryfabutynę, co może prowadzić do oporności na ryfamycynę i niepowodzenia leczenia. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne, dotyczące właściwego leczenia gruźlicy u pacjentów zakażonych HIV. Ta wytyczna różni się od wytycznej dla darunawiru wzmocnionego rytonawirem. W celu uzyskania dalszych informacji patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego dla darunawiru.
LEKI PRZECIWNOWOTWOROWE		
Dasatynib Nilotynib Winblastyna Winkrystyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwnowotworowych w osoczu (hamowanie CYP3A)	Stężenia tych produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem REZOLSTA mogą się zwiększać, co może skutkować nasileniem zdarzeń niepożądanych zwykle im towarzyszących. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu jednego z tych leków przeciwnowotworowych z produktem REZOLSTA.
Ewerolimus Irynotekan		Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ewerolimusu lub irynotekanu i produktu REZOLSTA.

LEKI PRZECIWPSYCHOTYCZNE/NEUROLEPTYKI		
Perfenazyna Risperidon Tiorydazyna	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych leków przeciwpsychotycznych w osoczu [hamowanie CYP3A, CYP2D6 i (lub) glikoproteiny P]	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest jednocześnie podawany z perfenazyną, risperydinem, lub tiorydazyną. Należy rozważyć zmniejszenie dawek tych leków przeciwpsychotycznych podczas jednoczesnego stosowania z produktem REZOLSTA.
Lurazydon Pimozyd Sertyndol Kwetiapina		Jednoczesne podawanie produktu REZOLSTA i lurazydonu, pimozydu, kwetiapiny lub sertyndolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
ANTAGONISTY RECEPTORÓW BETA-ADRENERGICZNYCH		
Karwedilol Metoprolol Timolol	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych antagonistów receptorów beta-adrenergicznych (hamowanie CYP3A)	Zaleca się obserwację kliniczną, gdy produkt REZOLSTA jest stosowany jednocześnie z antagonistami receptorów beta-adrenergicznych, należy rozważyć mniejsze ich dawki.
ANTAGONISTY KANAŁÓW WAPNIOWYCH		
Amlodypina Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Werapamil	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać stężenie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu (hamowanie CYP3A i (lub) CYP2D6)	Zaleca się obserwację kliniczną działań terapeutycznych i niepożądanych, jeśli leki te przyjmowane są jednocześnie z produktem REZOLSTA.
KORTYKOSTEROIDY		
Kortykosteroidy metabolizowane głównie przez CYP3A (w tym betametazon, budezonid, flutykazon, mometazon, prednizon, triamcynolon).	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia tych kortykosteroidów w osoczu (hamowanie CYP3A)	Jednoczesne stosowanie produktu REZOLSTA i kortykosteroidów (wszystkie drogi podania) metabolizowanych przez CYP3A, może zwiększyć ryzyko ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów, w tym zespołu Cushinga i zahamowania czynności kory nadnerczy. Jednoczesne stosowanie produktu z kortykosteroidami, metabolizowanymi przez CYP3A, nie jest zalecane, chyba że możliwa korzyść dla pacjenta przewyższa ryzyko; w takim przypadku pacjenta należy obserwować w celu wykrycia ogólnoustrojowych działań kortykosteroidów. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych kortykosteroidów, których metabolizm w mniejszym stopniu zależy od CYP3A, np. beklometazonu, szczególnie w przypadku jeśli stosuje się je długotrwale.
Deksametazon (ogólnie)	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że deksametazon (podawany ogólnie) będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A)	Przy skojarzonym ogólnoustrojowym stosowaniu deksametazonu z produktem REZOLSTA, zaleca się zachowanie ostrożności.

ANTAGONISTY RECEPTORÓW ENDOTELINOWYCH		
Bozentan	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że bozentan będzie zmniejszać stężenia darunawiru i (lub) kobicystatu w osoczu (indukcja CYP3A). Przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia bozentanu w osoczu (hamowanie CYP3A)	Nie zaleca się stosowania produktu REZOLSTA w skojarzeniu z bozentanem.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI ZAPALENIA WĄTROBY TYPU C O BEZPOŚREDNIM DZIAŁANIU		
<i>inhibitory proteazy NS3-4A</i>		
Elbaswir/ grazoprewir	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA może zwiększać ekspozycję na grazoprewir (hamowanie OATP1B i CYP3A)	Stosowanie produktu REZOLSTA z elbaswirem/grazoprewirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Glekaprewir/ pibrentaswir	Na podstawie teoretycznych rozważań produkt REZOLSTA może zwiększać ekspozycję na glekaprewir i pibrentaswir (hamowanie P-gp, BCRP i (lub) OATP1B1/3)	Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu REZOLSTA z glekaprewirem/pibrentaswirem.
INHIBITORY REDUKTAZY HMG CO-A		
Atorwastatyna Fluwastatyna Pitawastatyna Prawastatyna Rozuwastatyna	Atorwastatyna (10 mg raz na dobę): atorwastatyna AUC ↑ 290% atorwastatyna C _{max} ↑ 319% atorwastatyna C _{min} ND Rozuwastatyna (10 mg raz na dobę): rozuwastatyna AUC ↑ 93% rozuwastatyna C _{max} ↑ 277% rozuwastatyna C _{min} ND Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że produkt REZOLSTA będzie zwiększać stężenia fluwastatyny, pitawastatyny, prawastatyny, lowastatyny i symwastatyny w osoczu [hamowanie CYP3A i (lub) transportu]	Jednoczesne stosowanie inhibitora reduktazy HMG Co-A i produktu REZOLSTA może zwiększać stężenie leków hipolipemicznych w osoczu, co może prowadzić do zdarzeń niepożądanych, takich jak miopatia. Gdy wymagane jest skojarzone podawanie inhibitorów reduktazy HMG CO-A i produktu REZOLSTA, zaleca się rozpoczęcie od możliwie najmniejszej dawki i stopniowe dostosowywanie, aż do osiągnięcia pożądanego skutku klinicznego, przy jednoczesnym monitorowaniu bezpieczeństwa.
Lowastatyna Symwastatyna		Stosowanie produktu REZOLSTA z lowastatyną i symwastatyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
INNE CZYNNIKI MODYFIKUJĄCE LIPIDY		
Lomitapid	Na podstawie teoretycznych rozważań przewiduje się, że jednocześnie podawany produkt leczniczy REZOLSTA będzie zwiększać stopień narażenia na lomitapid (hamowanie CYP3A)	Skojarzone podawanie jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
ANTAGONISTY RECEPTORA H₂		
Cymetydyna Famotydyna Nizatydyna Ranitydyna	Na podstawie teoretycznych rozważań nie przewiduje się interakcji wynikającej z mechanizmów działania.	Skojarzone podawanie produktu REZOLSTA z antagonistami receptora H ₂ nie wymaga modyfikacji dawki.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Leczenie darunawirem/kobicystatem 800/150 mg w czasie ciąży skutkowało małą ekspozycją na darunawir (patrz punkt 5.2), co może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem niepowodzenia wirusologicznego i zwiększonym ryzykiem przeniesienia zakażenia HIV na dziecko. Dlatego nie należy rozpoczynać tej skojarzonej terapii podczas ciąży, a u kobiet, które zaszły w ciążę w trakcie terapii produktem leczniczym REZOLSTA, należy dokonać zmiany na inny schemat leczenia (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy darunawir lub kobicystat przenikają do mleka ludzkiego. Badania na szczurach wykazały, że darunawir przenika do mleka samic, a w dużych stężeniach (1000 mg/kg mc. na dobę) jest toksyczny dla potomstwa. Badania na zwierzętach wykazały, że kobicystat przenika do mleka.

Z powodu możliwości wystąpienia działań niepożądanych u karmionych piersią dzieci, należy poinformować kobiety, aby nie karmiły piersią podczas stosowania produktu REZOLSTA.

W celu uniknięcia przeniesienia wirusa HIV na niemowlę zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV nie karmiły niemowląt piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

REZOLSTA może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia schematami zawierającymi darunawir podawany z kobicystatem zgłaszano u niektórych pacjentów występowanie zawrotów głowy. Należy o tym pamiętać, oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Całkowity profil bezpieczeństwa REZOLSTA opiera się na dostępnych danych z badań klinicznych darunawiru wzmocnionego kobicystatem lub rytonawirem, kobicystatu oraz na dostępnych danych post-marketingowych dotyczących stosowania darunawiru/rytonawiru.

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stwierdzonymi w zbiorczych danych z badania 3. fazy GS-US-216-130 i ramienia otrzymującego produkt REZOLSTA w badaniu 3. fazy TMC114FD2HTX3001 były: biegunka (23%), nudności (17%), wysypka (13%) i ból głowy (10%). Ciężkie działania niepożądane były następujące: cukrzyca, nadwrażliwość na lek, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, wysypka, zespół Stevensa-Johnsona i wymioty. Wszystkie te ciężkie działania niepożądane wystąpiły u jednej (0,1%) osoby, z wyjątkiem wysypki, która wystąpiła u 4 (0,6%) osób.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w trakcie programu badań klinicznych darunawiru/rytonawiru, a także spontanicznie, były: biegunka, nudności, wysypka, ból głowy i wymioty. Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: ostra niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego, zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej, małopłytkowość, martwica kości, biegunka, zapalenie wątroby i gorączka.

W analizie z 96 tygodni profil bezpieczeństwa skojarzenia darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w terapii pacjentów wcześniej nieleczonych, był podobny do stwierdzonego u osób stosujących skojarzenie darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, uprzednio leczonych. Wyjątkiem były nudności, które stwierdzano częściej u osób wcześniej nieleczonych. Były one określone jako nudności o łagodnym nasileniu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zestawiono w tabeli 2. zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz kategorii częstości. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Kategorie częstości występowania określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane darunawiru/kobicystatu stwierdzone u dorosłych pacjentów	
Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Częstość występowania	
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
często	nadwrażliwość (na lek)
niezbyt często	zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
często	jadłowstręt, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia
niezbyt często	cukrzyca, dyslipidemia, hiperglikemia, hiperlipidemia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	
często	nietypowe sny
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
bardzo często	ból głowy
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
bardzo często	biegunka, nudności
często	wymioty, ból brzucha, wzdęcie brzucha, dyspepsja, wzdęcia
niezbyt często	ostre zapalenie trzustki, zwiększona aktywność enzymów trzustkowych
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	
często	zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
niezbyt często	zapalenie wątroby*, cytolityczne zapalenie wątroby*
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
bardzo często	wysypka (w tym grudkowa, grudkowo-plamista, plamista, rumieniowa, świądowa, uogólniona wysypka i alergiczne zapalenie skóry)
często	świąd
niezbyt często	zespół Stevensa-Johnsona [#] , obrzęk, pokrzywka
rzadko	reakcja na lek z eozynofilią i objawami układowymi*
częstość nieznana	martwica toksyczno-rozpływna naskórka*, ostra uogólniona osutka krostkowa*
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
często	ból mięśni
niezbyt często	martwica kości*
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
rzadko	nefropatia kryształowa ^{*§}
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	
niezbyt często	ginekomastia*
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
często	zmęczenie, astenia
<i>Badania diagnostyczne</i>	
często	zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

-
- * tych działań niepożądanych nie zgłaszano w badaniach klinicznych z darunawirem /kobicystatem, ale zostały odnotowane podczas leczenia darunawirem /rytonawirem i można również spodziewać się ich wystąpienia podczas stosowania darunawiru/kobicystatu.
- # Biorąc również pod uwagę dane z badań klinicznych DRV/COBI/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru, zespół Stevensa-Johnsona występował rzadko (u 1 z 2551 pacjentów) zgodnie z programem badań klinicznych DRV/rtv (patrz Ciężkie reakcje skórne w punkcie 4.4).
- § działanie niepożądane zidentyfikowane w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi charakterystyki produktu leczniczego (rewizja 2, wrzesień 2009), częstość występowania tego działania niepożądanego w warunkach po wprowadzeniu do obrotu została określona przy użyciu „zasady 3”.

Opis wybranych działań niepożądanych

Wysypka

W badaniach klinicznych darunawiru/rytonawiru i darunawiru/kobicystatu wysypka miała przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie, często występując w trakcie pierwszych czterech tygodni leczenia i ustępując wraz z kontynuacją dotychczasowego leczenia (patrz punkt 4.4). Zbiorcze dane z jednoramiennego badania, oceniającego darunawir w dawce 800 mg raz na dobę, w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i innym lekami przeciwretrowirusowymi i jednego ramienia z badania, w którym podawano produkt REZOLSTA 800/150 mg raz na dobę z innymi lekami przeciwretrowirusowymi, wykazały, że 1,9% pacjentów przerwało leczenie z powodu wysypki.

Parametry metaboliczne

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

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

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

Zespół zapalnej reaktywacji immunologicznej

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

Krwawienia u pacjentów chorych na hemofilię

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

Zmniejszenie szacowanego klirensu kreatyniny

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

Wpływ kobicystatu na stężenie kreatyniny w surowicy badano w badaniu fazy 1 u osób z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 80$ ml/min, $n = 12$) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR: 50-79$ ml/min, $n = 18$). Zmianę szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej, wyliczonego metodą Cockcrofta-Gaulta ($eGFR_{CG}$) od wartości wyjściowych, stwierdzano w ciągu 7 dni od rozpoczęcia leczenia kobicystatem w dawce 150 mg, u pacjentów z prawidłową czynnością nerek

($-9,9 \pm 13,1$ ml/min) i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek ($-11,9 \pm 7,0$ ml/min). To zmniejszenie eGFR_{CG} było przemijające po odstawieniu kobicystatu i nie wpływało na rzeczywisty wskaźnik filtracji kłębuszkowej, co określono za pomocą klirensu próbnego leku iohexol.

W jednoramiennym badaniu fazy 3 (GS-US-216-130), stwierdzono zmniejszenie eGFR_{CG} w tygodniu 2., co utrzymywało się do tygodnia 48. Średnia zmiana eGFR_{CG} od wartości początkowych wyniosła $-9,6$ ml/min w tygodniu 2, i $-9,6$ ml/min w tygodniu 48. W ramieniu REZOLSTA badania 3. fazy TMC114FD2HTX3001, średnia zmiana eGFR_{CG} w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła $-11,1$ ml/min w 48. tygodniu, a średnia zmiana eGFR_{cystatyny C} w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła $+2,9$ ml/min/ $1,73$ m² w 48. tygodniu.

Dalsze informacje patrz Charakterystyki Produktu Leczniczego kobicystatu.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania darunawiru w skojarzeniu z kobicystatem oceniano w badaniu klinicznym GS-US-216-0128 u młodzieży z supresją wirusologiczną w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg (kohorta 1.; N = 7), u dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat, o masie ciała co najmniej 25 kg do mniej niż 40 kg (kohorta 2.; N = 8) oraz u dzieci w wieku ≥ 3 lat, o masie ciała co najmniej 15 kg do mniej niż 25 kg (kohorta 3.; N = 11). Analizy bezpieczeństwa z tego badania w ograniczonej liczbie młodzieży i dzieci w wieku co najmniej 3 lat nie wykazały nowych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa, w porównaniu ze znanym profilem bezpieczeństwa u osób dorosłych.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

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

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

Oporność

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

Profil oporności produktu REZOLSTA zależy od darunawiru. Kobicystat nie wpływa na selekcję żadnych związanych z opornością mutacji HIV, w związku z brakiem właściwości przeciwwirusowych. Profil oporności produktu REZOLSTA opiera się na wynikach dwóch badań fazy 3 z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru, przeprowadzonych u wcześniej nieleczonych (ARTEMIS) i wcześniej leczonych (ODIN) pacjentów oraz na analizie danych z 48 tygodni badania GS-US-216-130 u nieleczonych i leczonych wcześniej pacjentów.

Stwierdzono małą częstość rozwoju opornych wirusów HIV-1 u pacjentów niestosujących wcześniej terapii ART, leczonych po raz pierwszy produktem REZOLSTA lub darunawirem/rytonawirem 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART, oraz u pacjentów, którzy stosowali wcześniej terapię ART, bez mutacji towarzyszących oporności na darunawir (DRV-RAM) i otrzymywali produkt REZOLSTA lub darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę w skojarzeniu z innymi lekami ART. Poniższa tabela 3 przedstawia rozwój mutacji proteazy HIV-1 i utratę wrażliwości na inhibitory proteazy HIV, jako niepowodzenia wirusologiczne w punktach końcowych badań GS-US-216-130, *ARTEMIS* i *ODIN*.

Tabela 3					
	GS-US-216-130^a		ARTEMIS^b	ODIN^b	
	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/ kobicystat 800/150 mg raz na dobę N = 295	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/ kobicystat 800/150 mg raz na dobę N = 18	Pacjenci wcześniej nieleczeni darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 343	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/ rytonawir 800/100 mg raz na dobę N = 294	Pacjenci wcześniej leczeni darunawir/ rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę N = 296
Liczba badanych z niepowodzeniem wirusologicznym i dane genotypów rozwijających mutacje ^c w punkcie końcowym badania, n/N					
Pierwotne (główne) mutacje PI	0/8	1/7	0/43	1/60	0/42
Mutacje RAM dla PI	2/8	1/7	4/43	7/60	4/42
Liczba badanych z niepowodzeniem wirusologicznym i dane fenotypów wykazujących utratę wrażliwości na PI w punkcie końcowym badania w porównaniu do punktu wyjścia ^d , n/N					
inhibitory proteazy					
darunawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/41
amprenawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
atazanawir	0/8	0/7	0/39	2/56	0/40
indynawir	0/8	0/7	0/39	2/57	0/40
lopinawir	0/8	0/7	0/39	1/58	0/40
sakwinawir	0/8	0/7	0/39	0/56	0/40
typranawir	0/8	0/7	0/39	0/58	0/41

^a Niepowodzenia wirusologiczne, wybrane do badania oporności, zdefiniowano jako: nigdy nieosiągnięta supresja: zmniejszenie miana HIV-1 RNA < 1 log₁₀ z punktu wyjścia i ≥ 50 kopii/ml w tygodniu 8. potwierdzone podczas następnej wizyty; nawrót: HIV-1 RNA < 50 kopii/ml po czym potwierdzone miano HIV-1 RNA do ≥ 400 kopii/ml lub potwierdzone zwiększenie > 1 log₁₀ HIV-1 RNA z nadiru; przerwanie leczenia z mianem HIV-1 RNA ≥ 400 kopii/ml podczas ostatniej wizyty

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

^c listy IAS-USA

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

Oporność krzyżowa

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

Wyniki badań klinicznych

Działanie przeciwwirusowe produktu REZOLSTA wynika z działania jego składnika - darunawiru. Działanie kobicystatu jako wzmacniacza farmakokinetyki darunawiru wykazano w badaniach farmakokinetycznych. W tych badaniach ekspozycja na darunawir, podawany w dawce 800 mg, wzmocniony kobicystatem w dawce 150 mg, była zbieżna z uzyskiwaną po wzmocnieniu rytonawirem w dawce 100 mg. Darunawir, jako składnik produktu REZOLSTA, jest biorównoważny

z darunawirem w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę, podawanymi jednocześnie jako oddzielne produkty lecznicze (patrz punkt 5.2).

Dowody na skuteczność produktu REZOLSTA raz na dobę opierają się na analizie danych z 48 tygodni badania GS-US-216-130 u pacjentów wcześniej niepoddawanych i poddawanych terapii ART, badania TMC114FD2HTX3001 u pacjentów nieotrzymujących wcześniej terapii ART, oraz dwóch badań fazy 3 ARTEMIS i ODIN, przeprowadzonych z zastosowaniem darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę u pacjentów, odpowiednio, wcześniej niepoddawanych i poddawanych terapii ART.

Opis badań klinicznych produktu REZOLSTA u dorosłych

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani i byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie GS-US-216-130 jest jednoramiennym otwartym badaniem fazy 3, oceniającym farmakokinetykę, bezpieczeństwo, tolerancję i skuteczność darunawiru z kobicystatem u 313 dorosłych pacjentów z zakażeniem HIV-1 (295 wcześniej nieleczonych i 18 wcześniej leczonych). Ci pacjenci otrzymywali darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z kobicystatem w dawce 150 mg raz na dobę i wybranym przez badacza optymalnym, podstawowym zestawem leków (OBR), zawierającym 2 czynne leki z grupy NRTI.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1, zakwalifikowani do tego badania, podczas fazy przesiewowej mieli genotyp niewykazujący mutacji RAM na darunawir i miano HIV-1 RNA ≥ 1000 kopii/ml. W poniższej tabeli 4 przedstawiono dane dotyczące skuteczności z analizy po 48 tygodniach badania GS-US-216-130:

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

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

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

Skuteczność produktu złożonego zawierającego darunawir/kobicystat w stałej dawce 800/150 mg przyjmowanego raz na dobę u pacjentów wcześniej nieleczonych ART

Badanie TMC114FD2HTX3001 jest randomizowanym, aktywnie kontrolowanym, podwójnie zaślepionym badaniem 3. fazy, mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa darunawiru/kobicystatu/emtrycytabiny/alafenamidu tenofowiru w porównaniu do produktu złożonego zawierającego darunawir/kobicystat w stałej dawce + emtrycytabina/fumaran tenofowiru dyzoprosyłu. W ramieniu leczonych produktem złożonym darunawir/kobicystat leczono 363 dorosłych, wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych wirusem HIV-1.

Pacjenci z zakażeniem HIV-1, którzy kwalifikowali się do tego badania, mieli miano HIV-1 RNA w osoczu ≥ 1000 kopii/ml. Poniższa tabela 5 pokazuje 48-tygodniowe dane dotyczące skuteczności ramienia darunawir/kobicystat w badaniu TMC114FD2HTX3001:

Tabela 5	
	TMC114FD2HTX3001 (ramię darunawir/kobicystat)
Wyniki w Tygodniu 48.	Wcześniej nieleczeni darunawir/kobicystat 800/150 mg raz na dobę + emtrycytabina/fumaran tenofowiru dyzoproksylu N = 363
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml ^a	321 (88,4%)
Niepowodzenie wirusologiczne ^a	12 (3,3%)
Brak danych wirusologicznych w oknie 48-tygodni ^a	30 (8,3%)
zmiana liczby komórek CD4 ⁺ z punktu wyjścia ^b	+173,8

^a Ustalenia zgodnie z algorytmem Snapshot.

^b Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0

Opis badań klinicznych darunawiru/rytonawiru u dorosłych

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów, którzy nie byli poddawani wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej
Dowody skuteczności darunawiru/rytonawiru 800/100 mg raz na dobę są oparte o analizy danych z 192 tygodni z randomizowanego, kontrolowanego, otwartego badania 3 fazy *ARTEMIS*, u wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych HIV-1, porównującego darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę, ze skojarzeniem lopinawir/rytonawir 800/200 mg na dobę (podawanych w dwóch dawkach podzielonych lub raz na dobę). W obu ramionach zastosowano ustalony, podstawowy schemat, składający się z fumaranu tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę i emtrycytabiny 200 mg raz na dobę.

Poniższa tabela 6 pokazuje dane dotyczące skuteczności z analiz z 48. i 96. tygodnia badania

ARTEMIS:

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

^a Dane z analizy z tygodnia 48.^b Dane z analizy z tygodnia 96.^c Ustalenia zgodnie z algorytmem TLOVR (TLOVR = czas do utraty odpowiedzi wirusologicznej).^d Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %^e Nieukończenie jest traktowane jako niepowodzenie leczenia: pacjentom, którzy przedwcześnie przerwali leczenie przypisana jest zmiana równa 0.

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

Skuteczność darunawiru w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem w dawce 100 mg raz na dobę, u pacjentów poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej

Badanie **ODIN** jest randomizowanym, otwartym badaniem 3 fazy, porównującym schematy leczenia darunawir/rytonawir 800/100 mg raz na dobę versus darunawir/rytonawir 600/100 mg dwa razy na dobę, u poddawanych wcześniejszej terapii przeciwretrowirusowej pacjentów z infekcją HIV-1 z przesiewowym badaniem genotypowania oporności niewykazującym mutacji RAM dla darunawiru (tj. V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) oraz przesiewową wiremią HIV-1 RNA >1000 kopii/ml. Analiza skuteczności opiera się na 48 tygodniach leczenia (patrz poniższa tabela 7). W obu ramionach badania stosowano OBR składający się z ≥2 leków NRTI.

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

^a Ustalenia zgodne z algorytmem TLOVR

^b Na podstawie przybliżenia normalnego różnicy odpowiedzi %

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

^d Różnica średnich

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

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

Nie należy stosować produktu REZOLSTA u pacjentów z jedną lub więcej mutacją (DRV-RAM), towarzyszącą oporności na darunawir lub wiremią HIV-1 RNA ≥ 100,000 kopii/ml, czy liczbą komórek CD4+ < 100 x 10⁶/l (patrz punkty 4.2 i 4.4). Dostępne są ograniczone dane u pacjentów z kładami HIV-1 innymi niż B.

Dzieci i młodzież

Opis badania klinicznego dotyczącego stosowania darunawiru/kobicystatu u młodzieży i dzieci

Farmakokinetykę, bezpieczeństwo i aktywność przeciwwirusową darunawiru i kobicystatu w dawkach i postaciach zatwierdzonych jako pojedyncze leki oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi oceniano w otwartym badaniu (GS-US-216-0128) z udziałem dzieci i młodzieży, zakażonych wirusem HIV-1 z supresją wirusologiczną. Młodociani uczestnicy w wieku od 12 do mniej niż 18 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg (kohorta 1., N = 7), otrzymywali darunawir w dawce 800 mg i kobicystat w dawce 150 mg (podawane jako oddzielne tabletki) oraz co najmniej 2 NRTI raz na dobę. Dzieci w wieku od 6 do mniej niż 12 lat i ważące co najmniej 25 kg (kohorta 2., N = 8) otrzymywały darunawir (600, 675 lub 800 mg, w zależności od masy ciała) i kobicystat w dawce 150 mg (podawane jako oddzielne tabletki) oraz co najmniej 2 NRTI raz na dobę. Dzieci w wieku co najmniej 3 lat, o masie ciała od 15 kg do <25 kg (kohorta 3., N = 11), otrzymywały 600 mg darunawiru i 90 mg kobicystatu (podawane w postaci oddzielnych produktów) oraz skojarzenie F/TAF w dawce 120/15 mg raz na dobę.

Tabela 8 poniżej przedstawia główne punkty końcowe związane z aktywnością przeciwwirusową dla tych kohort.

Tabela 8 Wyniki wirusologiczne u wcześniej otrzymujących terapię ART dzieci i młodzieży z supresją wirusologiczną w 48. tygodniu			
GS-US-216-0128			
Wyniki w 48. tygodniu	Kohorta 1. Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTI (N = 7)	Kohorta 2. Darunawir/kobicystat + co najmniej 2 NRTI (N = 8)	Kohorta 3. Darunawir/kobicystat + F/TAF (N = 11)
HIV-1 RNA < 50 kopii/ml wg metody FDA <i>Snapshot</i>	85,7% (6)	100% (8)	90,9% (10)
Mediana procentowej zmiany od wartości wyjściowej komórek CD4 ⁺ ^a	-6,1%	0,75%	1,5%
Mediana zmiany liczby komórek CD4 + w stosunku do wartości wyjściowej ^a	-342 komórek/mm ³	-20 komórek/mm ³	34 komórki/mm ³

^a bez ekstrapolacji (stwierdzone dane)

Opis badań klinicznych dotyczących stosowania darunawiru/rytonawiru u młodzieży i dzieci

Darunawir w jednorazowej dawce dobowej wzmocniony rytonawirem, stosowany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV-1 u młodzieży i dzieci w wieku ≥ 3 lat i o masie ciała ≥ 15 kg, został zatwierdzony na podstawie danych z badań TMC114-C230 (DIONE) i TMC114-C228 (ARIEL), przy wsparciu symulacji farmakokinetycznych opartych na modelach, ekstrapolowanych danych dotyczących skuteczności u dorosłych oraz ustalonego profilu bezpieczeństwa darunawiru/rytonawiru podawanego dwa razy na dobę u dzieci i młodzieży.

W badaniu TMC114-C230 (DIONE) młodzież o masie ciała ≥ 40 kg (N=12), wcześniej nieleczona ART, otrzymywała darunawir w dawce 800 mg raz na dobę w skojarzeniu z rytonawirem i innymi lekami przeciwretrowirusowymi. W badaniu TMC114-C228 (ARIEL) oceniono narażenie u dzieci w wieku od 3 do < 6 lat, o masie ciała od 10 do < 20 kg (N=21), wcześniej leczone ART, w schemacie dawkowania opartym na masie ciała, dwa razy na dobę. W ramach podbadania farmakokinetycznego w badaniu ARIEL oceniono narażenie na DRV/rytonawir u 10 dzieci, które otrzymywały 40 mg/kg (masa ciała < 15 kg) lub 600 mg (masa ciała ≥ 15 kg) darunawiru w połączeniu z rytonawirem i innymi lekami przeciwretrowirusowymi.

Szczegółowe wyniki badania przedstawiono w charakterystyce produktu leczniczego PREZISTA.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu biodostępności u zdrowych osób wykazano porównywalną ekspozycję na darunawir pomiędzy produktem REZOLSTA, a schematem leczenia darunawirem/rytonawirem w dawkach 800/100 mg raz na dobę w stanie stacjonarnym i po posiłkach.

U zdrowych osób wykazano też biorównoważność pomiędzy produktem REZOLSTA, a schematem leczenia darunawirem/kobicystatem, podawanymi jako osobne produkty w dawkach 800/150 mg na czczo i po posiłkach oraz w dawkach 675/150 mg po posiłkach. U zdrowych osób dorosłych wykazano biorównoważność dla darunawiru w postaci tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej REZOLSTA 600/90 mg darunawiru/kobicystatu i zawiesiny darunawiru (100 mg/ml) w dawce

600 mg podawanej jednocześnie z 90 mg kobicystatu w postaci oddzielnych produktów po posiłku.

Wchłanianie

Darunawir

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

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

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

Dystrybucja

Darunawir

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

Kobicystat

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

Metabolizm

Darunawir

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

Kobicystat

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

Eliminacja

Darunawir

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

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

Kobicystat

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym, po podaniu raz na dobę, skojarzenia DRV/COBI w postaci oddzielnych tabletek, pochodzące z badania GS-US-216-0130, przeprowadzonego wśród dorosłych oraz badania GS-US-216-0128, przeprowadzonego wśród dzieci, wskazują, że narażenie na darunawir lub kobicystat u osób dorosłych (N = 60) i młodzieży o masie ciała ≥ 40 kg (N = 7) było podobne. U dzieci o masie ciała co najmniej 25 kg (N = 8) średnie stężenia darunawiru były podobne do tych obserwowanych u dorosłych i młodzieży, natomiast średnie stężenia kobicystatu były ogólnie wyższe (około dwukrotnie). Ponadto, średnie stężenia darunawiru i kobicystatu u dzieci o masie ciała od 15 kg do <25 kg (N = 11) były ogólnie wyższe (około dwukrotnie) niż średnie stężenia osiągnięte u dorosłych i młodzieży (patrz tabela 9).

Tabela 9 Podsumowanie parametrów farmakokinetycznych darunawiru (DRV) i kobicystatu (COBI) w stanie stacjonarnym po podawaniu raz na dobę w badaniach GS-US-216-0130 (dorośli) i GS-US-216-0128 (dzieci i młodzież)				
	GS-US-216-0130	GS-US-216-0128		
Badanie/Populacja	Dorośli z HIV-1 DRV 800 mg/ COBI 150 mg oddzielne leki Średnia (%CV)	Kohorta 1. Część A młodzież zakażona HIV-1 w wieku od ≥ 12 do <18 lat o masie ciała ≥ 40 kg DRV 800 mg/ COBI 150 mg oddzielne leki Średnia (%CV)	Kohorta 2. dzieci z HIV-1 w wieku od ≥ 6 do <12 lat o masie ciała od ≥ 25 do <40 kg DRV 675 mg / COBI 150 mg oddzielne leki Średnia (%CV)	Kohorta 3. dzieci z HIV-1 w wieku od ≥ 3 lat o masie ciała ≥ 15 kg do <25 kg DRV 600 mg / COBI 90 mg oddzielne leki Średnia (%CV)
DRV				
N	60	7	8	11
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)	81 646 (32,2) ^{a, b}	80 877 (29,5) ^a	92 052 (18,7) ^c	160 534 (54,0)
C_{max} (ng/ml)	7663 (25,1)	7506 (21,7)	-	15 025 (38,4)
C_{0h} (ng/ml)	1311 (74,0) ^b	1087 (91,6)	1345 (42,3) ^c	3 772 (92,1)
COBI				
N	60	7	7	11
AUC_{0-24h} (ng.h/ml)^a	7596 (48,1) ^b	8741 (34,9)	16 103 (35,0) ^d	16 071 (46,9)
C_{max} (ng/ml)^c	991 (33,4)	1116 (20,0)	1510 (21,9)	2 077 (36,0)
C_{0h} (ng/ml)	33 (289,4) ^b	28 (157,2)	86 (95,9) ^d	63,8 (138,6)

%CV=współczynnik zmienności; N=liczba uczestników; AUC_{0-24h}=pole pod krzywą w funkcji czasu w ciągu 24-godzinnego przedziału dawkowania w stanie stacjonarnym; C_{max}=maksymalne stężenie w osoczu; C_{0h}=stężenie w osoczu przed podaniem dawki; COBI=kobicystat; DRV=darunawir; HIV-1=ludzki wirus niedoboru odporności typu 1.

^a Zbierane jako AUC_{0h}: stężenie przed podaniem dawki (0. godzina) zostało użyte jako surogat stężenia po 24 godzinach w celu oszacowania AUC_{0-24h}

^b N=59

^c Pochodzi z modelowania farmakokinetyki populacji

^d N=5

Pacjenci w podeszłym wieku

Darunawir

Dostępna jest tylko ograniczona liczba danych dla tej populacji. Analiza właściwości farmakokinetycznych w populacji osób zakażonych wirusem HIV wykazała, że właściwości farmakokinetyczne darunawiru nie różnią się istotnie w obrębie grupy wiekowej od 18 do 75 lat (n = 12, wiek ≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4). Dostępna jest jednak tylko ograniczona liczba danych

dotyczących stosowania leku u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Kobicystat

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

Płeć

Darunawir

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

Kobicystat

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Darunawir

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

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

Kobicystat

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano produktu REZOLSTA u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Darunawir

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

Kobicystat

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

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

Ciąża i połóg

Leczenie darunawirem/kobicystatem w dawce 800/150 mg raz na dobę w czasie ciąży skutkuje małą ekspozycją na darunawir. U kobiet otrzymujących produkt leczniczy REZOLSTA w trakcie drugiego trymestru ciąży, średnie osobnicze wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 49%, 56% i 92% mniejsze, w porównaniu do okresu połogu; w trakcie trzeciego trymestru ciąży, wartości C_{max} , AUC_{24h} i C_{min} całkowitego darunawiru były, odpowiednio, o 37%, 50% i 89% mniejsze w porównaniu do okresu połogu. Wolna frakcja była także znacznie zmniejszona, w tym stężenia C_{min} były mniejsze o około 90%. Główną przyczyną tych niskich ekspozycji jest znaczne zmniejszenie ekspozycji na kobicystat, wynikające ze związanej z ciążą indukcji enzymów (patrz tabela 10).

Tabela 10 Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru podczas podawania darunawiru/kobicystatu 800/150 mg raz na dobę, jako składników schematu przeciwretrowirusowego, w czasie drugiego trymestru ciąży, trzeciego trymestru ciąży oraz w połogu			
Parametry farmakokinetyczne całkowitego darunawiru (średnia ± SD)	Drugi trymestr ciąży (n = 7)	Trzeci trymestr ciąży (n = 6)	Połóg (6-12 tygodni) (n = 6)
C_{max} , ng/ml	4340 ± 1616	4910 ± 970	7918 ± 2199
AUC_{24h} , ng.h/ml	47293 ± 19058	47991 ± 9879	99613 ± 34862
C_{min} , ng/ml	168 ± 149	184 ± 99	1538 ± 1344

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Darunawir

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

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

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

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

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

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym darunawiru przeprowadzono podając lek myszom i szczurom przez okres do 104 tygodni drogą doustną przez zgłębnik. Dobowe dawki wynosiły, odpowiednio: 150, 450 i 1 000 mg/kg u myszy oraz 50, 150 i 500 mg/kg u szczurów. Zaobserwowano, zależne od dawki, zwiększenie zapadalności na gruczolaka i raka wątrobowokomórkowego u samców i samic obydwu gatunków. U samców szczurów zaobserwowano ponadto występowanie gruczolaka pęcherzykowego tarczycy. Podawanie darunawiru nie powodowało statystycznie istotnego zwiększenia występowalności jakichkolwiek innych nowotworów łagodnych lub złośliwych u myszy ani szczurów. Uważa się, że zaobserwowane nowotwory wątrobowokomórkowe i nowotwory tarczycy u gryzoni mają niewielki związek z sytuacją u ludzi. Wielokrotne podanie darunawiru szczurom powodowało indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby oraz zwiększone wydalenie hormonu tarczycy, co jest czynnikiem predestynującym do rozwoju nowotworów tarczycy u szczurów, lecz nie u ludzi. Dla największych badanych dawek, ekspozycje ustrojowe na darunawir, podawany jednocześnie z rytonawirem (w oparciu o wielkość pola powierzchni pod krzywą - AUC), stanowiły 0,4-0,7 razy (myszy) i 0,7-1 raz (szczury) ekspozycji zaobserwowanych u ludzi po zastosowaniu zalecanej dawki terapeutycznej.

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

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

Kobicystat

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących badań

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki
Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Hypromeloza
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki

Makrogol/glikol polietylenowy (E1209)
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki
Rdzeń tabletki

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E572)

Otoczka tabletki

Makrogol/glikol polietylenowy (E1209)
Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany (E1203)
Talk (E553b)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane

3 lata

6 tygodni po otwarciu butelki.

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki powlekane

3 lata

8 tygodni po otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

REZOLSTA 800 mg/150 mg tabletki powlekane

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

Opakowanie zawiera jedną butelkę.

REZOLSTA 675 mg/150 mg tabletki powlekane

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

Opakowanie zawiera jedną butelkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 lipca 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.08.2026

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