

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

REZOLSTA je indikovaná v kombinácii s inými antiretrovirálnymi liekmi na liečbu infekcie vyvolanej vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) u dospelých vo veku 18 rokov a starších. Používanie REZOLSTY sa má riadiť genotypovým testovaním (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

##### *Pacienti predtým neliečení ART*

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

##### *Pacienti predtým liečení ART*

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

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

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

##### *Odporičanie pri vynechaní dávky*

Ak sa vynechá dávka REZOLSTY do 12 hodín od doby, kedy sa liek zvyčajne užíva, pacientov treba poučiť, že majú užiť predpísanú dávku REZOLSTY s jedlom čo najskôr. Ak od zvyčajnej doby použitia uplynie viac ako 12 hodín, vynechaná dávka sa nemá užiť a pacient má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

## Osobitné skupiny pacientov

### *Starší ľudia*

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

### *Porucha funkcie pečene*

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

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

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

### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

Pre viac informácií si pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť REZOLSTY u pediatrických pacientov vo veku 3 až 17 rokov nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3). K dispozícii nie sú žiadne údaje. REZOLSTA sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky vzhľadom na bezpečnosť (pozri časti 4.4 a 5.3).

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

## Spôsob podávania

### Perorálne použitie

Tableta sa má prehltnúť celá, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky darunaviru a kobicistatu. Pacientov treba poučiť, aby užívali REZOLSTU do 30 minút po jedle (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

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

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

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

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

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

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

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Darunavir sa viaže prevažne na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín. Táto proteínová väzba závisí od koncentrácie, ktorú určuje saturácia väzby. Preto lieky, ktoré sa vysoko viažu na  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín, môžu znemožniť túto väzbu (pozri časť 4.5).

#### Pacienti predtým liečení ART

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

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

#### Gravidita

Ukázalo sa, že liečba darunavirom/kobicistatom 800/150 mg počas druhého a tretieho trimestra, vedie k nízkej expozícii darunaviru, so znížením hladín  $C_{min}$  okolo 90 % (pozri časť 5.2). Hladiny kobicistatu klesnú a nemusí poskytnúť dostatočné posilnenie. Značné zníženie expozície darunaviru môže viesť k virologickému zlyhaniu a zvýšenému riziku prenosu HIV infekcie z matky na dieťa.

Z toho dôvodu sa liečba REZOLSTOU nemá začať počas gravidity a u žien, ktoré otehotnejú počas liečby REZOLSTOU, sa má zvážiť prechod na alternatívny režim (pozri časti 4.2 a 4.6). Ako alternatíva sa môže zvážiť darunavir podávaný s nízkou dávkou ritonaviru.

### Starší ľudia

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

### Závažné kožné reakcie

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

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

### Alergia na sulfónamid

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

### Hepatotoxicita

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

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

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

### Pacienti s pridruženými ochoreniami

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s ťažkými poruchami funkcie pečene sa účinnosť a bezpečnosť REZOLSTY, darunaviru alebo kobicistatu nestanovovala. Preto je REZOLSTA u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene kontraindikovaná. Vzhľadom na nárast koncentrácie voľného darunaviru v plazme sa REZOLSTA

musí používať opatrne u pacientov s miernym alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

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

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

#### *Pacienti s hemofiliou*

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

#### Telesná hmotnosť a metabolické parametre

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

#### Osteonekróza

Napriek tomu, že etiológia ochorenia závisí od mnohých faktorov (vrátane užívania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, vážnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), prípady osteonekrózy boli hlásené najmä u pacientov s pokročilým ochorením HIV a/alebo s dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART). Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, že budú pociťovať bolesti kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti pri pohybe.

#### Imunoreštitučný zápalový syndróm (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)

U pacientov s infekciou HIV a ťažkým deficitom imunity v čase začatia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) môže vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické patogény alebo na reziduálne oportúnne patogény, čo môže byť spojené so závažným klinickým stavom alebo so zhoršením symptómov. Tieto reakcie sa obyčajne pozorujú v priebehu prvých týždňov až mesiacov od začatia podávania kombinovanej antiretrovirusovej liečby. Príkladom môže byť cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobaktériové infekcie a pneumónia vyvolaná

*Pneumocystis jirovecii* (predtým známa ako *Pneumocystis carinii*). Je nutné zhodnotiť všetky prejavy zápalového ochorenia a v prípade potreby začať liečbu. Ďalej sa v klinických štúdiách s darunavirom užívaným s nízkou dávkou ritonaviru pozorovala reaktivácia herpesu simplex a herpesu zoster.

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

#### Liekové interakcie

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

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

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

#### Pediatrická populácia

REZOLSTA sa neodporúča používať u pediatrických pacientov (vo veku 3 až 17 rokov). REZOLSTA sa nemá používať u pediatrických pacientov mladších ako 3 roky (pozri časti 4.2 a 5.3).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Lieky, ktoré môžu byť ovplyvnené darunavirom/kobicistatom

Darunavir je inhibítorom CYP3A, slabým inhibítorom CYP2D6 a inhibítorom P-gp. Kobicistat je na mechanizme založený inhibítor CYP3A a slabý inhibítor CYP2D6. Kobicistat inhibuje transportérov p-glykoproteínu (P-gp), BCRP, MATE1, OATP1B1 a OATP1B3. Súbežné podávanie kobicistatu s liekmi, ktoré sú substrátmi týchto transportérov, môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií súčasne podávaných liekov. Nepredpokladá sa, že kobicistat inhibuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 alebo CYP2C19. Nepredpokladá sa, že kobicistat indukuje CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 alebo P-gp (MDR1). Súbežné podávanie darunaviru/kobicistatu a liekov prevažne metabolizovaných prostredníctvom CYP3A môže viesť k zvýšenej systémovej expozícii týmto liekom, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie.

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

#### Lieky, ktoré ovplyvňujú expozíciu darunaviru/kobicistatu

Darunavir a kobicistat sa metabolizujú CYP3A. Očakáva sa, že lieky indukujúce činnosť CYP3A zvýšia klírens darunaviru a kobicistatu, čo má za následok zníženie plazmatických koncentrácií

darunaviru a kobicistatu (napr. efavirenz, karbamazepín, fenytoín, fenobarbital, rifampicín, rifapentín, rifabutin, ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.3 a tabuľku interakcií uvedenú nižšie).

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

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

#### Tabuľka interakcií

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

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

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

<b>INTERAKCIE A ODPORUČENÉ DÁVKOVANIE S INÝMI LIEKMI</b>		
<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia</b>	<b>Odporúčania pri súbežnom podávaní</b>
<b>ANTIRETROVIROTIKÁ NA HIV</b>		
<i>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</i>		
Dolutegravir	Na základe teoretických úvah sa neočakáva vplyv dolutegraviru na farmakokinetiku REZOLSTY.	REZOLSTA a dolutegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
Raltegravir	Niektoré klinické štúdie naznačujú, že raltegravir môže spôsobiť mierny pokles plazmatických koncentrácií darunaviru.	V súčasnosti sa účinok raltegraviru na plazmatické koncentrácie darunaviru nejaví ako klinicky relevantný; REZOLSTA a raltegravir sa môžu užívať bez úpravy dávky.
<i>HIV nukleo(z)tíidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Didanozín 400 mg jedenkrát denne	Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku.	REZOLSTA a didanozín sa môžu užívať bez úpravy dávky. Keď sa didanozín podáva súčasne s REZOLSTOU, didanozín sa má užívať nalačno 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po REZOLSTE (ktorá sa užíva s jedlom).



Tenofovir disoproxil*  *štúdiá sa uskutočnila s tenofovir disoproxil fumarátom	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie tenofoviru. (inhibícia P-glykoproteínu)	REZOLSTA a tenofovir disoproxil sa môžu užívať bez úpravy dávky. Keď sa REZOLSTA podáva v kombinácii s tenofovir disoproxilom, môže byť indikované sledovanie renálnych funkcií, najmä u pacientov so systémovým alebo renálnym ochorením, alebo u pacientov užívajúcich nefrotoxické lieky.
Emtricitabín/tenofovir alafenamid	Tenofovir alafenamid ↔ Tenofovir ↑	Odporúčaná dávka emtricitabínu/tenofovir alafenamidu je 200/10 mg jedenkrát denne, keď sa užíva s REZOLSTOU.
Abakavir Emtricitabín Lamivudín Stavudín Zidovudín	Na základe rôznych spôsobov vylučovania ostatných NRTI (t.j. emtricitabín, lamivudín, stavudín a zidovudín), ktoré sú primárne vylučované obličkami, a abakaviru, ktorý nie je metabolizovaný CYP, sa neočakávajú žiadne interakcie týchto liečiv a REZOLSTY.	REZOLSTA sa môže užívať s týmito NRTI bez úpravy dávky.
<b>HIV nenukleo(z)tídové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)</b>		
Efavirenz	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že efavirenz zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a efavirenz sa neodporúča.  Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru.
Etravirín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že etravirín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a etravirínu sa neodporúča.  Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru.
Nevirapín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že nevirapín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu, (indukcia CYP3A). Očakáva sa, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie nevirapínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a nevirapínu sa neodporúča.  Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru.
Rilpivirín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie rilpivirínu. (inhibícia CYP3A)	REZOLSTA a rilpivirín sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky, pretože očakávané zvýšenie koncentrácií rilpivirínu sa nepovažuje za klinicky relevantné.

<b>CCR5-ANTAGONISTY</b>		
Maravirok 150 mg dvakrát denne	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie maraviroku. (inhibícia CYP3A)	Keď sa maravirok užíva súčasne s REZOLSTOU, jeho odporúčaná dávka je 150 mg dvakrát denne. Pre ďalšie informácie si pozrite Súhrn charakteristických vlastností maraviroku.
<b>ANTAGONISTA <math>\alpha</math>1-ADRENERGICKÝCH RECEPTOROV</b>		
Alfuzosín	Na základe teoretických predpokladov sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie alfuzosínu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a alfuzosínu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANESTETIKÁ</b>		
Alfentanil	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie alfentanilu.	Súbežné použitie s REZOLSTOU môže vyžadovať zníženie dávky alfentanilu a sledovanie rizík predĺženého alebo oneskoreného respiračného útlmu.
<b>ANTACIDÁ</b>		
Hydroxid hlinitý/horečnatý Uhličitan vápenatý	Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku.	REZOLSTA a antacidá sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky.
<b>LIEKY PROTI ANGÍNE PECTORIS/ANTIARYTMIKÁ</b>		
Dizopyramid Flekainid Lidokaín (podávaný systémovo) Mexiletín Propafenón  Amiodarón Bepriidil Dronedarón Ivabradín Chinidín Ranolazín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antiarytmík. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Pri súbežnom podávaní týchto antiarytmík a REZOLSTY sa vyžaduje opatrnosť a odporúča sa sledovanie terapeutickej koncentrácie, ak je dostupné.  Súbežné podávanie amiodarónu, bepridilu, dronedarónu, ivabradínu, chinidínu alebo ranolazínu a REZOLSTY je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Digoxín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie digoxínu. (inhibícia P-glykoproteínu)	Odporúča sa pacientom na REZOLSTE na úvod predpísať čo najnižšiu možnú dávku digoxínu. Dávka digoxínu sa má opatrne titrovať, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní celkového klinického stavu pacienta.
<b>ANTIBIOTIKÁ</b>		
Klaritromycín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že klaritromycín zvýši plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (inhibícia CYP3A) Koncentrácia klaritromycínu môže byť zvýšená po súčasnom užití s REZOLSTOU. (inhibícia CYP3A)	Vyžaduje sa opatrnosť, keď sa klaritromycín podáva v kombinácii s REZOLSTOU.  Pre odporúčanú dávku u pacientov s poruchou funkcie obličiek si pozrite Súhrn charakteristických vlastností klaritromycínu.

<b>ANTIKOAGULANCIA/INHIBÍTOR AGREGÁCIE TROMBOCYTOV</b>		
Apixaban Edoxaban Rivaroxaban	Na základe teoretických úvah súčasné užívanie REZOLSTY a týchto antikoagulancií môže zvýšiť koncentrácie antikoagulantu, čo môže viesť k zvýšenému riziku krvácania. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu)	Súbežné podávanie REZOLSTY a týchto antikoagulancií sa neodporúča.
Dabigatran Tikagrelor	Na základe teoretických úvah súčasné užívanie REZOLSTY s dabigatranom alebo tikagrelorom môže zvýšiť koncentrácie antikoagulancia. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu).	Súbežné podávanie REZOLSTY a dabigatranu alebo tikagreloru je kontraindikované.  Užívanie iných antitrombotík neovplyvnených inhibíciou alebo indukciou CYP (napr. prasugrel) sa odporúča (pozri časť 4.3).
Warfarín	Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže pozmeniť plazmatické koncentrácie warfarínu.	Pri súbežnom podávaní warfarínu s REZOLSTOU sa odporúča monitorovať INR (z angl. international normalised ratio).
<b>ANTIKONVULZÍVA</b>		
Karbamazepín Fenobarbital Fenytoín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že tieto antikonvulzíva znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a týchto antikonvulzív je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Klonazepam	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši koncentráciu klonazepamu. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a klonazepamu sa odporúča klinické monitorovanie.
<b>ANTIDEPRESÍVA</b>		
Rastlinné doplnky Ľubovník bodkovaný	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že ľubovník bodkovaný zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Súbežné podávanie ľubovníka bodkovaného a REZOLSTY je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Paroxetín Sertralín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A) Predchádzajúce údaje o darunavire posilnenom ritonavírom preukázali zníženie plazmatických koncentrácií týchto antidepresív (mechanizmus nie je známy); čo môže byť špecifické pre ritonavir.	Ak budú tieto antidepresíva užívané s REZOLSTOU, odporúča sa klinické sledovanie a môže byť potrebná úprava dávky antidepresíva.
Amitriptylín Desipramín Imipramín Nortriptylín Trazodón	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antidepresív. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	

<b>ANTIDIABETIKÁ</b>		
Metformín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie metformínu. (inhibícia MATE1)	Odporúča sa starostlivé sledovanie a úprava dávky metformínu u pacientov užívajúcich REZOLSTU.
<b>ANTIEMETIKÁ</b>		
Domperidón	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie domperidónu a REZOLSTY je kontraindikované.
<b>ANTIMYKOTIKÁ</b>		
Klotrimazol Flukonazol Itrakonazol Isavukonazol Posakonazol  Vorikonazol	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antimykotík a plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu môžu byť zvýšené antimykotikami. (inhibícia CYP3A a/alebo inhibícia P-gp)  Koncentrácia vorikonazolu môže byť zvýšená alebo znížená, keď sa užíva súčasne s REZOLSTOU.	Vyžaduje sa opatrnosť a odporúča sa klinické sledovanie.  Ak je nutná súčasná liečba, denná dávka itrakonazolu nemá presiahnuť 200 mg.  Vorikonazol sa nemá užívať spolu s REZOLSTOU, kým vyhodnotenie pomeru prínos/riziko neodôvodní použitie vorikonazolu.
<b>ANTIURATIKÁ</b>		
Kolchicín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie kolchicínu. (inhibícia CYP3A a/alebo P-glykoproteínu)	Ak je potrebná liečba REZOLSTOU, odporúča sa u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene znížiť dávku kolchicínu alebo liečbu kolchicínom prerušiť. U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene je kombinácia kolchicínu a REZOLSTY kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
<b>ANTIMALARIKÁ</b>		
Artemeter/Lumefantrín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie lumefantrínu. (inhibícia CYP3A)	REZOLSTA a artemeter/lumefantrín sa môžu užívať bez úpravy dávky; z dôvodu zvýšenia expozície lumefantrínu však treba kombináciu používať s opatrnosťou.
<b>ANTITUBERKULOTIKÁ</b>		
Rifampicín	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že rifampicín zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Kombinácia rifampicínu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

<p>Rifabutin Rifapentin</p>	<p>Na základe teoretických úvah sa očakáva, že antituberkulotiká znížia plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)</p>	<p>Súbežné podávanie REZOLSTY s rifabutínom a rifapentínom sa neodporúča. Ak je nutná kombinácia, odporúčaná dávka rifabutínu je 150 mg 3-krát za týždeň v stanovené dni (napríklad pondelok-streda-piatok). Vyžaduje sa zvýšené sledovanie nežiaducich účinkov súvisiacich s rifabutínom, vrátane neutropénie a uveitídy, z dôvodu očakávaného zvýšenia expozície rifabutínu. Ďalšie zníženie dávky rifabutínu sa neskúmalo. Treba mať na pamäti, že dávkovanie 150 mg dvakrát denne nemusí poskytovať dostatočnú expozíciu rifabutínu, čo vedie k riziku rezistencie voči rifamycínu a k zlyhaniu liečby. Treba vziať do úvahy oficiálne odporúčania pre vhodnú liečbu tuberkulózy u pacientov infikovaných HIV.</p> <p>Toto odporúčanie sa líši od odporúčania pre darunavir posilnený ritonavírom. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru.</p>
<b>ANTINEOPLASTIKÁ</b>		
<p>Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vinkristín</p> <p>Everolimus Irinotekan</p>	<p>Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto antineoplastík. (inhibícia CYP3A)</p>	<p>Pri súbežnom podávaní týchto liekov a REZOLSTY môžu byť ich koncentrácie zvýšené, čo môže zvýšiť pravdepodobnosť nežiaducich účinkov zvyčajne súvisiacich s týmito liekmi. Pri súčasnom užívaní REZOLSTY a jedného z týchto liekov je potrebná zvýšená opatrnosť.</p> <p>Súbežné použitie everolimu alebo irinotekanu a REZOLSTY sa neodporúča.</p>
<b>ANTIPSYCHOTIKÁ/NEUROLEPTIKÁ</b>		
<p>Perfenazín Risperidón Tioridazín</p> <p>Lurazidón Pimozid Sertindol Kvetiapín</p>	<p>Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto neuroleptík. (inhibícia CYP3A, CYP2D6 a/alebo P-gp)</p>	<p>Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a perfenazínu, risperidónu alebo tioridazínu sa odporúča klinické sledovanie. V prípade súčasného užívania týchto neuroleptík s REZOLSTOU zvážte zníženie dávky neuroleptika.</p> <p>Kombinácia lurazidónu, pimozidu, kvetiapínu alebo sertindolu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).</p>

<b>β-BLOKÁTORY</b>		
Karvedilol Metoprolol Timolol	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto beta blokátorov. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní REZOLSTY s beta blokátormi sa odporúča klinické sledovanie a má sa zvážiť zníženie dávky beta blokátora.
<b>BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLA</b>		
Amlodipín Diltiazem Felodipín Nikardipín Nifedipín Verapamil	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto blokátorov kalciového kanála. (inhibícia CYP3A a/alebo CYP2D6)	Ak sa tieto lieky užívajú súčasne s REZOLSTOU, odporúča sa klinické sledovanie liečebných a nežiaducich účinkov.
<b>KORTIKOSTEROIDY</b>		
Kortikosteroidy, ktoré sa metabolizujú hlavne prostredníctvom CYP3A (vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu).	Neskúmala sa interakcia so žiadnou zložkou REZOLSTY.  Plazmatické koncentrácie týchto liekov môžu byť pri súbežnom podávaní s REZOLSTOU zvýšené, čo vedie k zníženiu sérových koncentrácií kortizolu.	Súbežné použitie REZOLSTY a kortikosteroidov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A (napr. flutikazón propionátu alebo iných inhalačných či nazálnych kortikosteroidov), môže zvýšiť riziko vzniku systémových účinkov kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie.  Súbežné podávanie s kortikosteroidmi metabolizovanými prostredníctvom CYP3A sa neodporúča, pokiaľ potenciálny prínos pre pacienta neprevýši riziko. V tomto prípade treba pacientov sledovať z hľadiska systémových účinkov kortikosteroidov. Treba zvážiť používanie iných kortikosteroidov, ktoré sú menej závislé od metabolizmu CYP3A, napr. beklometazón na intranazálne alebo inhalačné použitie, najmä pri dlhodobom používaní.
Dexametazón (podávaný systémovo)	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že dexametazón (podávaný systémovo) zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A)	Dexametazón podávaný systémovo sa má v kombinácii s REZOLSTOU podávať s opatnosťou.
<b>ANTAGONISTY RECEPTORA ENDOTELÍNU</b>		
Bosentan	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že bosentan zníži plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu. (indukcia CYP3A) Očakáva sa, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie bosentanu. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a bosentanu sa neodporúča.

<b>ANTIVIROTICKÁ PRIAMO ÚČINKUJÚCE PROTI VÍRUSU HEPATITÍDY C (HCV)</b>		
<b>NS3-4A inhibitory</b>		
Elbasvir/grazoprevir	Na základe teoretických predpokladov REZOLSTA môže zvýšiť expozíciu grazopreviru. (inhibícia OATP1B a CYP3A)	Súbežné podávanie REZOLSTY a elbasviru/grazopreviru je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Glekaprevir/pibrentasvir	Na základe teoretických úvah môže REZOLSTA zvýšiť expozíciu glekapreviru a pibrentasviru. (inhibícia P-gp, BCRP a/alebo OATP1B1/3)	Súbežné podávanie REZOLSTY a glekapreviru/pibrentasviru sa neodporúča.
Simeprevir	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie simepreviru. Simeprevir môže zvýšiť plazmatické koncentrácie darunaviru a/alebo kobicistatu.	Súbežné podávanie REZOLSTY a simepreviru sa neodporúča.
<b>INHIBITORY HMG CO-A REDUKTÁZY</b>		
Atorvastatín Fluvastatín Pitavastatín Pravastatín Rosuvastatín	Atorvastatín (10 mg jedenkrát denne): atorvastatín AUC ↑ 290 % atorvastatín C <sub>max</sub> ↑ 319 % atorvastatín C <sub>min</sub> nie je určená  Rosuvastatín (10 mg jedenkrát denne): rosuvastatín AUC ↑ 93 % rosuvastatín C <sub>max</sub> ↑ 277 % rosuvastatín C <sub>min</sub> nie je určená  Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie fluvastatínu, pitavastatínu, pravastatínu, lovastatínu a simvastatínu. (inhibícia CYP3A a/alebo transportu)	Súbežné použitie inhibítora HMG-CoA reductázy a REZOLSTY môže zvýšiť plazmatické koncentrácie hypolipidémik, čo môže viesť k nežiaducim účinkom ako myopatia. Ak je potrebné súčasné užívanie inhibítorov HMG-CoA reductázy a REZOLSTY, odporúča sa začať s najnižšou dávkou a titrovať ju, kým sa nedosiahne želaný klinický účinok pri sledovaní bezpečnosti.
Lovastatín Simvastatín		Súbežné použitie REZOLSTY s lovastatínom a simvastatínom je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>INÉ LÁTKY UPRAVUJÚCE LIPIDY</b>		
Lomitapid	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši expozíciu lomitapidu, keď sa podávajú súbežne. (inhibícia CYP3A)	Súbežné podávanie je kontraindikované (pozri časť 4.3).
<b>ANTAGONISTY H<sub>2</sub>-RECEPTORA</b>		
Cimetidín Famotidín Nizatidín Ranitidín	Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku.	REZOLSTA a antagonisty H <sub>2</sub> -receptora sa môžu užívať súčasne bez úpravy dávky.
<b>IMUNOSUPRESÍVA</b>		
Ciklosporín Sirolimus Takrolimus	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto imunosupresív. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom podávaní sa musia monitorovať terapeutické hladiny imunosupresív.
Everolimus		Súbežné použitie REZOLSTY a everolimu sa neodporúča.

<b>INHALAČNÉ BETA-AGONISTY</b>		
Salmeterol	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie salmeterolu. (inhibícia CYP3A)	Súčasné užívanie salmeterolu a REZOLSTY sa neodporúča. Táto kombinácia môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov salmeterolu, vrátane predĺženia QT intervalu, palpitácií a sínusovej tachykardie.
<b>NARKOTICKÉ ANALGETIKÁ/LIEČBA ZÁVISLOSTI NA OPIOIDOV</b>		
Buprenorfín/naloxón	Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie buprenorfínu a/alebo norbuprenorfínu.	Úprava dávky buprenorfínu nemusí byť potrebná, ak sa podáva spolu s REZOLSTOU, ale odporúča sa pozorné sledovanie príznakov intoxikácie opiátmi.
Metadón	Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie metadónu.  Pri darunavire posilnenom ritonavírom sa pozorovalo malé zníženie plazmatických koncentrácií metadónu. Pre ďalšie informácie si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností darunaviru.	Na začiatku užívania spolu s REZOLSTOU nie je potrebná úprava dávky metadónu. Odporúča sa klinické sledovanie, pretože u niektorých pacientov môže byť potrebná úprava udržiavacej liečby.
Fentanyl Oxykodón Tramadol	Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže zvýšiť plazmatické koncentrácie týchto analgetík. (inhibícia CYP2D6 a/alebo CYP3A)	Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a týchto analgetík sa odporúča klinické sledovanie.
<b>ANTIKONCEPCIA NA BÁZE ESTROGÉNOV</b>		
Drospirenón (3 mg jedenkrát denne)  Etinylestradiol (0,02 mg jedenkrát denne)  Noretindrón	drospirenón AUC ↑ 58 % drospirenón C <sub>max</sub> ↑ 15 % drospirenón C <sub>min</sub> nie je určená  etinylestradiol AUC ↓ 30 % etinylestradiol C <sub>max</sub> ↓ 14 % etinylestradiol C <sub>min</sub> nie je určená  Na základe teoretických úvah REZOLSTA môže pozmeniť plazmatické koncentrácie noretindrónu. (inhibícia CYP3A, indukcia UGT/SULT)	Pri súbežnom podávaní antikoncepcie na báze estrogénov a REZOLSTY sa odporúča použitie alternatívnych alebo dodatočných metód antikoncepcie. U pacientiek užívajúcich estrogén ako hormonálnu substitúciu, majú byť klinicky sledované prejavy deficitu estrogénu. Pri súbežnom podávaní REZOLSTY a lieku obsahujúceho drospirenón sa odporúča klinické monitorovanie kvôli novej hyperkaliémii.
<b>ANTAGONISTY OPIOIDOV</b>		
Naloxegol	Neskúmalo sa.	Súbežné podávanie REZOLSTY a naloxegolu je kontraindikované.



<b>FOSFODIESTERÁZA, INHIBÍTORE TYPU 5 (PDE-5)</b>		
Pri liečbe erektilnej dysfunkcie Sildenafil Tadalafil Vardenafil          Avanafil	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A)	Pri súbežnom použití inhibítorov PDE-5 na liečbu erektilnej dysfunkcie s REZOLSTOU je potrebná opatnosť. Ak je indikované súčasné užívanie REZOLSTY so sildenafilom, vardenafilom alebo tadalafilom, jednorazová dávka sildenafilu nesmie prekročiť 25 mg za obdobie 48 hodín, resp. jednorazová dávka vardenafilu nesmie prekročiť 2,5 mg za obdobie 72 hodín a jednorazová dávka tadalafilu nesmie prekročiť 10 mg za obdobie 72 hodín.  Kombinácia avanafilu a REZOLSTY je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).
Pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie Sildenafil Tadalafil	Na základe teoretických úvah sa očakáva, že REZOLSTA zvýši plazmatické koncentrácie týchto inhibítorov PDE-5. (inhibícia CYP3A)	Bezpečná a účinná dávka sildenafilu pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie a pri súčasnom užívaní REZOLSTY nebola stanovená. Existuje zvýšená možnosť vzniku nežiaducich účinkov súvisiacich so sildenafilom (vrátane porúch zraku, hypotenzie, predĺženej erekcie a synkopy). Preto je súbežné podávanie REZOLSTY a sildenafilu, ak sa používa pri liečbe pulmonálnej arteriálnej hypertenzie, kontraindikované (pozri časť 4.3).  Súbežné podávanie REZOLSTY a tadalafilu na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie sa neodporúča.
<b>INHIBÍTORE PROTÓNOVEJ PUMPY</b>		
Dexlansoprazol Ezomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Na základe teoretických úvah sa neočakáva žiadna interakcia vyplývajúca z mechanizmu účinku.	REZOLSTA a inhibítory protónovej pumpy sa môžu užívať bez úpravy dávky.



## Dojčenie

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

## Fertilita

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

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v štúdií fázy III GS-US-216-130 boli hnačka (28 %), nauzea (23 %) a vyrážka (16 %). Závažné nežiaduce reakcie boli diabetes mellitus, precitlivenosť (na liek), imunoreštitučný zápalový syndróm, vyrážka a vracanie. Všetky z týchto závažných nežiaducich reakcií na liek sa vyskytli u jedného (0,3 %) pacienta okrem vyrážky, ktorá sa vyskytla u 2 (0,6 %) pacientov.

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

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

#### Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

Nežiaduce reakcie s darunavirom/kobicistatom u dospelých pacientov

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b> <b>Kategória frekvencie</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>	
Časté	precitlivosť (na liek)
menej časté	imunoreštitučný zápalový syndróm
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	
Časté	anorexia, diabetes mellitus, hypercholesterolémia, hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	
Časté	neprirodzené sny
<i>Poruchy nervového systému</i>	
veľmi časté	bolesti hlavy
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	
veľmi časté	diarea, nauzea
Časté	vracanie, bolesť brucha, zväčšenie brucha, dyspepsia, flatulencia, zvýšenie hladiny pankreatických enzýmov
menej časté	akútna pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	
Časté	zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov
menej časté	hepatitída*, cytolytická hepatitída*
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	
veľmi časté	vyrážka (vrátane makulárnej, makulopapulárnej, papulárnej, erytematóznej, pruritickej vyrážky, generalizovanej vyrážky a alergickej dermatitídy)
časté	angioedém, pruritus, urtikária
zriedkavé	reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi*, Stevenson-Johnsonov syndróm*
Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza*, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza*
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	
Časté	myalgia
menej časté	osteonekróza*
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	
menej časté	gynekomastia*
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	
Časté	únava
menej časté	asténia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	
Časté	zvýšenie kreatinínu v krvi

\* Tieto nežiaduce reakcie na liek neboli hlásené v klinických štúdiách s darunavirom/kobicistatom, ale boli zaznamenané počas liečby s darunavirom/ritonavírom a možno ich tiež očakávať pri darunavire/kobicistate.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### *Vyrážka*

V klinických štúdiách s darunavirom/ritonavírom a darunavirom/kobicistatom bola vyrážka mierne až stredne závažná, často sa vyskytla v prvých štyroch týždňoch liečby a ustúpila pri ďalšom užívaní (pozri časť 4.4). V klinickej štúdii s jedným ramenom skúmajúcej darunavir 800 mg jedenkrát denne spolu s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne a inými antiretrovirotikami 2,2 % pacientov prerušilo liečbu kvôli vyrážke.

### *Metabolické parametre*

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

### *Poruchy kostrovej a svalovej sústavy*

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

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

### *Imunoreštitučný zápalový syndróm*

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

### *Krvácanie u pacientov s hemofiliou*

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

### *Pokles odhadovanej hladiny klirensu kreatinínu*

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

Vplyv kobicistatu na kreatinín v sére sa skúmal v štúdií fázy I u pacientov s normálnou funkciou obličiek (eGFR  $\geq$  80 ml/min, n = 12) a s ľahkým až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR: 50–79 ml/min, n = 18). Zmena miery odhadovanej glomerulárnej filtrácie vypočítanej metódou podľa Cockcrofta a Gaulta (eGFR<sub>CG</sub>) oproti východiskovej hodnote bola pozorovaná do 7 dní od začiatku liečby kobicistatom 150 mg u osôb s normálnou funkciou obličiek (-9,9  $\pm$  13,1 ml/min) a s ľahkým až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (-11,9  $\pm$  7,0 ml/min). Tieto zníženia eGFR<sub>CG</sub> boli reverzibilné po ukončení liečby kobicistatom a nemali vplyv na aktuálnu mieru glomerulárnej filtrácie, podľa klirensu sondy iohexolu.

V štúdií fázy III (GS-US-216-130) s jedným ramenom sa zníženie eGFR<sub>CG</sub> zaznamenalo v 2. týždni, ktoré zostalo stabilné do 48. týždňa. Priemerná zmena eGFR<sub>CG</sub> oproti východiskovej hodnote bola -9,6 ml/min v 2. týždni a -9,6 ml/min v 48. týždni.

Pre viac informácií si pozrite Súhrn charakteristických vlastností kobicistatu.

## Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť REZOLSTY u pediatrických pacientov vo veku 3 až 17 rokov nebola stanovená (pozri časti 4.4 a 5.3).

## Iné osobitné skupiny pacientov

### *Pacienti súčasne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C*

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

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Darunavir je inhibítor dimerizácie a katalytickej aktivity HIV-1 proteázy ( $K_D$  4,5 x 10<sup>-12</sup>M). Selektívne inhibuje odštiepenie HIV kódovaných polyproteínov Gag-Pol v bunkách infikovaných vírusom, čím zabraňuje tvorbe zrelých infekčných vírusových častíc.

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

#### Antivírusová aktivita *in vitro*

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

Tieto hodnoty EC<sub>50</sub> sú výrazne nižšie ako je rozsah toxickej koncentrácie pre 50 % buniek od 87 µmol/l do > 100 µmol/l.

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

### Rezistencia

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

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

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

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

<sup>a</sup> Virologické zlyhanie vybrané pre testovanie rezistencie boli definované ako: nikdy nepotlačené: zníženie HIV-1 RNA < 1 log<sub>10</sub> oproti východiskovej hodnote a ≥ 50 kópii/ml v 8. týždni, potvrdené pri nasledujúcej návšteve; rebound: HIV-1 RNA < 50 kópii/ml s následným potvrdením HIV-1 RNA ≥ 400 kópii/ml alebo potvrdeným zvýšením > 1 log<sub>10</sub> HIV-1 RNA od nadiru; prerušenie s HIV-1 RNA ≥ 400 kópii/ml pri poslednej návšteve

<sup>b</sup> Virologické zlyhanie založené na TLOVR ne-VF cenzurovanom algoritme (HIV-1 RNA > 50 kópii/ml)

<sup>c</sup> Zoznamy IAS-USA

<sup>d</sup> V štúdií GS-US-216-130 nebol známy východiskový fenotyp.

## Skrížená rezistencia

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

## Klinické výsledky

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

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

## Opis klinických štúdií s REZOLSTOU u dospelých

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

GS-US-216-130 je otvorená štúdia fázy III s jednou skupinou, hodnotiaca farmakokinetiku, bezpečnosť, znášateľnosť a účinnosť darunaviru s kobicistatom u 313 dospelých pacientov infikovaných HIV-1 (295 doposiaľ neliečených a 18 predtým liečených). Títo pacienti dostávali darunavir 800 mg jedenkrát denne v kombinácii s kobicistatom 150 mg jedenkrát denne s optimalizovaným základným režimom (OBR), zvoleným skúšajúcim, ktorý sa skladal z 2 aktívnych NRTI.

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

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

<sup>a</sup> Dovočítanie podľa algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Posledné pozorovanie sa dovočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward)



## Opis klinických štúdií s darunavirom/ritonavirovom u dospelých

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

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

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

ARTEMIS						
Výsledky	Týždeň 48 <sup>a</sup>			Týždeň 96 <sup>b</sup>		
	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N = 346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)	darunavir/ ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne N = 343	lopinavir/ ritonavir 800/200 mg denne N = 346	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>c</sup> Všetci pacienti	83,7 % (287)	78,3 % (271)	5,3 % (-0,5; 11,2) <sup>d</sup>	79,0 % (271)	70,8 % (245)	8,2 % (1,7; 14,7) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA < 100 000	85,8 % (194/226)	84,5 % (191/226)	1,3 % (-5,2; 7,9) <sup>d</sup>	80,5 % (182/226)	75,2 % (170/226)	5,3 % (-2,3; 13,0) <sup>d</sup>
S východiskovou HIV-RNA ≥ 100 000	79,5 % (93/117)	66,7 % (80/120)	12,8 % (1,6; 24,1) <sup>d</sup>	76,1 % (89/117)	62,5 % (75/120)	13,6 % (1,9; 25,3) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ < 200	79,4 % (112/141)	70,3 % (104/148)	9,2 % (-0,8; 19,2) <sup>d</sup>	78,7 % (111/141)	64,9 % (96/148)	13,9 % (3,5; 24,2) <sup>d</sup>
S východiskovým počtom buniek CD4+ ≥ 200	86,6 % (175/202)	84,3 % (167/198)	2,3 % (-4,6; 9,2) <sup>d</sup>	79,2 % (160/202)	75,3 % (149/198)	4,0 % (-4,3; 12,2) <sup>d</sup>
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+137	+141		+171	+188	

<sup>a</sup> Údaje založené na analýzach v 48. týždni

<sup>b</sup> Údaje založené na analýzach v 96. týždni

<sup>c</sup> Dovočítanie podľa algoritmu TLOVR

<sup>d</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovedi

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

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

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

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

ODIN			
Výsledky	Týždeň 48		
	darunavir/ritonavir 800/100 mg jedenkrát denne + OBR N = 294	darunavir/ritonavir 600/100 mg dvakrát denne + OBR N = 296	Rozdiel v liečbe (95 % CI rozdielu)
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml <sup>a</sup>	72,1 % (212)	70,9 % (210)	1,2 % (-6,1; 8,5) <sup>b</sup>
S východiskovou HIV-1 RNA (kópie/ml)			
< 100 000	77,6 % (198/255)	73,2 % (194/265)	4,4 % (-3,0; 11,9)
≥ 100 000	35,9 % (14/39)	51,6 % (16/31)	-15,7 % (-39,2; 7,7)
S východiskovým počtom buniek CD4+ (x 10 <sup>6</sup> /l)			
≥ 100	75,1 % (184/245)	72,5 % (187/258)	2,6 % (-5,1; 10,3)
< 100	57,1 % (28/49)	60,5 % (23/38)	-3,4 % (-24,5; 17,8)
S kmeňom HIV-1			
Typ B	70,4 % (126/179)	64,3 % (128/199)	6,1 % (-3,4; 15,6)
Typ AE	90,5 % (38/42)	91,2 % (31/34)	-0,7 % (-14,0; 12,6)
Typ C	72,7 % (32/44)	78,8 % (26/33)	-6,1 % (-2,6; 13,7)
Iné <sup>c</sup>	55,2 % (16/29)	83,3 % (25/30)	-28,2 % (-51,0; -5,3)
priemerná zmena počtu buniek CD4+ oproti východiskovej hodnote (x 10 <sup>6</sup> /l) <sup>e</sup>	+108	+112	-5 <sup>d</sup> (-25; 16)

<sup>a</sup> Dopočítanie podľa algoritmu TLOVR

<sup>b</sup> Na základe obvyklého približného odhadu rozdielu v % odpovedi

<sup>c</sup> Kmene A1, D, F1, G, K, CRF02\_AG, CRF12\_BF a CRF06\_CPX

<sup>d</sup> Rozdiel stredných hodnôt

<sup>e</sup> Posledné pozorovanie sa dopočítalo LOCF (Last Observation Carried Forward).

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

REZOLSTA sa nemá používať u pacientov s jednou alebo viacerými mutáciami vedúcimi k rezistencii voči darunaviru (DRV-RAM) alebo HIV-1 RNA ≥ 100 000 kópií/ml alebo počet buniek CD4+ < 100 buniek x 10<sup>6</sup>/l (pozri časť 4.2 a 4.4). U pacientov s kmeňmi HIV-1 inými ako B sú dostupné obmedzené údaje.

### Pediatrická populácia

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

### Absorpcia

#### *Darunavir*

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

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

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

### Distribúcia

#### *Darunavir*

Približne 95 % darunaviru sa viaže na plazmatické bielkoviny. Darunavir sa viaže najmä na plazmatický  $\alpha_1$ -kyslý glykoproteín.

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

#### *Kobicistat*

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

### Biotransformácia

#### *Darunavir*

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

#### *Kobicistat*

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

## Eliminácia

### *Darunavir*

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

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

### *Kobicistat*

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

## Osobitné skupiny populácie

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetika REZOLSTY sa u pediatrických pacientov neskúmala.

### *Starší ľudia*

#### *Darunavir*

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

#### *Kobicistat*

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

### *Pohlavie*

#### *Darunavir*

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

#### *Kobicistat*

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

### *Porucha funkcie obličiek*

REZOLSTA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### *Darunavir*

Výsledky štúdie zachovania hmotnosti s  $^{14}\text{C}$  rádioaktívne označeným darunavirom s ritonavírom ukázali, že približne 7,7 % z podanej dávky darunaviru sa vylučuje do moču v nezmenenej forme.

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

#### *Kobicistat*

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

### Porucha funkcie pečene

REZOLSTA sa neskúmala u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### *Darunavir*

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

### *Kobicistat*

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

### Koinfekcia vírusom hepatitídy B a/alebo hepatitídy C

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

### *Gravidita a obdobie po pôrode*

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

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

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

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### Darunavir

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

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

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

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

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

Karcinogénny potenciál darunaviru bol vyhodnotený pri podávaní lieku myšiam a potkanom sondou do žalúdka počas 104 týždňov. Myšiam boli podávané denné dávky 150, 450 a 1 000 mg/kg a potkanom boli podávané dávky 50, 150 a 500 mg/kg. Výskyt hepatocelulárnych adenómov a karcinómov stúpil v závislosti od dávky a pozoroval sa u samcov a samíc oboch živočíšnych druhov. U samcov potkanov sa vyskytli adenómy folikulárnych buniek štítnej žľazy. Podávanie darunaviru nespôsobilo štatisticky významný nárast iných benígnych alebo malígnych novotvarov u myši alebo potkanov. Pozorované hepatocelulárne tumory a tumory štítnej žľazy u hlodavcov sa nepovažujú za významné pre človeka. Opakované podávanie darunaviru potkanom spôsobilo indukciu mikrozomálnych enzýmov v pečeni a zvýšilo vylučovanie hormónov štítnej žľazy, ktoré predurčuje potkanov, ale nie ľudí, na výskyt neoplaziem štítnej žľazy. Pri najvyšších testovaných dávkach boli systémové expozície (založené na AUC) darunaviru, keď sa podával s ritonavirovom, 0,4- až 0,7-

násobkom (myši) a 0,7- až 1-násobkom (potkany) v pomere k expozíciám pozorovaným u ľudí pri odporúčaných terapeutických dávkach.

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

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

### Kobicistat

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

Hypromelóza  
Kolooidný oxid kremičitý  
Silicifikovaná mikrokryštalická celulóza  
Krospovidón  
Stearan horečnatý

#### Obal tablety

Poly(vinylalkohol) – čiastočne hydrolyzovaný  
Makrogol 3350  
Oxid titaničitý  
Mastenec  
Červený oxid železitý  
Čierny oxid železitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky  
6 týždňov po otvorení fľaše.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/14/967/001

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. novembra 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie:

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Janssen-Cilag SpA  
Via C. Janssen  
Borgo San Michele  
04100 Latina  
Taliansko

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obalené tablety  
darunavir/kobicistat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP  
Nepoužívajte po 6 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/967/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

rezolsta

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**ŠTÍTOK NA FEAŠI**

**1. NÁZOV LIEKU**

REZOLSTA 800 mg/150 mg tablety  
darunavir/kobicistat

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

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

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Vnútorne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/14/967/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**



## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### REZOLSTA 800 mg/150 mg filmom obalené tablety darunavir/kobicistat

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je REZOLSTA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete REZOLSTU
3. Ako užívať REZOLSTU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať REZOLSTU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je REZOLSTA a na čo sa používa

##### Čo je REZOLSTA?

REZOLSTA obsahuje liečivo darunavir a kobicistat.

Darunavir patrí do skupiny liekov proti HIV nazývaných „proteázové inhibítory“, ktoré spôsobujú zníženie množstva HIV vo vašom tele na veľmi nízku úroveň. Užíva sa s kobicistatom, ktorý zvyšuje množstvo darunaviru vo vašej krvi.

Liečba REZOLSTOU zlepšuje váš imunitný systém (prirodzená obrana vášho tela) a zníži riziko vzniku ochorenia spojených s infekciou HIV, ale REZOLSTA nevylieči infekciu HIV.

##### Na čo sa používa?

REZOLSTA sa používa na liečbu dospelých vo veku 18 rokov a starších infikovaných HIV (pozri Ako užívať REZOLSTU).

REZOLSTA sa musí užívať v kombinácii s inými liekmi na HIV. Váš lekár sa s vami porozpráva o tom, ktoré kombinácie liekov sú pre vás najlepšie.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete REZOLSTU

##### Neužívajte REZOLSTU

- ak ste **alergický** na darunavir, kobicistat alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte **vážne problémy s pečeňou**. Poradte sa s lekárom, ak si nie ste istý závažnosťou vášho ochorenia pečene. Môže byť potrebné ďalšie vyšetrenie.

##### REZOLSTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi

Ak užívate niektorý z týchto liekov, požiadajte svojho lekára o zmenu liečby s užívaním iného lieku.

Liek	Cieľ liečby
Alfuzosín	liečba zväčšenej prostaty

<i>Amiodarón, bepridil, dronedarón, ivabradín, chinidín, ranolazín</i>	liečba niektorých ochorení srdca, napr. tlkot srdca mimo normy
<i>Karbamazepín, fenobarbital a fenytoín</i>	prevencia epileptických kŕčov
<i>Astemizol alebo terfenadín</i>	liečba príznakov alergie
<i>Kolchicín</i> (ak máte problém s obličkami/pečeňou)	liečba dny alebo familiárnej stredomorskej horúčky
<i>Liek s kombináciou lopinavir/ritonavir</i>	liek proti HIV
<i>Rifampicín</i>	liečba niektorých infekcií, ako napríklad tuberkulóza
<i>Lurazidón, pimozid, kvetiapín alebo sertindol</i>	liečba psychiatrických porúch
<i>Námeľové alkaloidy ako ergotamín, dihydroergotamín, ergometrín a metylergonovín</i>	liečba migrenózných bolestí hlavy
<i>Cisaprid</i>	liečba niektorých porúch žalúdka
<i>Lubovník bodkovaný (Hypericum perforatum)</i>	rastlinný liek používaný pri depresii
<i>Elbasvir/grazoprevir</i>	na liečbu infekcie hepatitídou C
<i>Lovastatín, simvastatín a lomitapid</i>	zníženie hladiny cholesterolu
<i>Triazolam alebo perorálny (užívaný ústami) midazolam</i>	podpora spánku a/alebo úľava od úzkosti
<i>Sildenafil</i>	liečba poruchy srdca a pľúc nazývaná pľúcna arteriálna hypertenzia. Sildenafil sa používa na rôzne účely. Pozri časť „Iné lieky a REZOLSTA“.
<i>Avanafil</i>	liečba poruchy erekcie
<i>Dabigatran, tikagrelor</i>	bráni zrážaniu krvných doštičiek pri liečbe pacientov s infarktom v anamnéze
<i>Naloxegol</i>	liečba zápchy spôsobenej opiátmi
<i>Dapoxetín</i>	liečba predčasnej ejakulácie
<i>Domperidón</i>	liečba žalúdočnej nevoľnosti a vracania

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať REZOLSTU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru.

Infekciu HIV môžete preniesť napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojim lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

U ľudí užívajúcich REZOLSTU sa aj naďalej môžu objaviť infekcie alebo iné ochorenia v súvislosti s infekciou HIV. Musíte byť aj naďalej v pravidelnom kontakte so svojim lekárom.

U ľudí užívajúcich REZOLSTU sa môže vyvinúť kožná vyrážka. Zriedkavo je vyrážka závažná alebo potenciálne život ohrozujúca. Informujte svojho lekára, kedykoľvek sa u vás vyrážka vyskytne.

Častejšie sa môžu vyrážky (zvyčajne mierne alebo stredne závažné) objaviť u pacientov užívajúcich REZOLSTU a raltegravir (na infekciu HIV) ako u pacientov, ktorí užívajú niektorý z týchto liekov samostatne.

REZOLSTA bola použitá iba u obmedzeného počtu pacientov starších ako 65 rokov. Ak patríte do tejto vekovej skupiny, prosím, poraďte sa so svojim lekárom, či môžete REZOLSTU užívať.

Presvedčte sa, že ste si prečítali nasledujúce body a oznámte svojmu lekárovi, ak sa vás niektorý z nich týka.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali **problémy s pečeňou**, vrátane infekcie hepatitídou B alebo C. Skôr, ako váš lekár rozhodne o tom, či môžete užívať REZOLSTU, sa možno budete musieť podrobiť vyšetreniam, pomocou ktorých sa zistí, aké závažné ochorenie pečene máte.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali **problémy s obličkami**. Váš lekár starostlivo zváži, či vás bude liečiť REZOLSTOU.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **diabetes (cukrovku)**. REZOLSTA môže zvýšiť hladiny cukru v krvi.
- Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak spozorujete niektoré **príznaky infekcie** (napríklad zväčšenie lymfatických uzlín a horúčka). U niektorých pacientov s pokročilou infekciou HIV a nezvyčajnou infekciou v minulosti z dôvodu oslabeného imunitného systému (oportunistická infekcia) sa môžu čoskoro po začatí liečby HIV objaviť príznaky a známky zápalu v dôsledku predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky sú dôsledkom zlepšenia imunitnej odpovede organizmu, umožňujúcej organizmu bojovať s infekciami, ktoré mohli byť prítomné aj bez zrejmych príznakov.
- Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportunistických infekcií objaviť **autoimúnne poruchy** (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Autoimúnne poruchy sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, búšenie srdca, tras alebo hyperaktivitu, informujte o tom, prosím, bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte **hemofiliu**. REZOLSTA môže zvyšovať riziko krvácania.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste **alergický na sulfónamidy** (používajú sa napr. na liečbu niektorých infekcií).
- Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete akékoľvek **problémy týkajúce sa svalov a kostí**. U niektorých pacientov, ktorí užívajú kombinovanú antiretrovirovú liečbu, sa môže vyvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou). Je to pravdepodobnejšie v prípade dlhodobej liečby HIV, vážneho poškodenia imunitného systému, nadváhy alebo konzumácie alkoholu alebo iných liekov nazývaných kortikosteroidy. Osteonekróza sa prejavuje stuhnutím kĺbov, bolesťou (hlavne bedrového kĺbu, kolena alebo ramena) a ťažkosťami pri pohybe. Povedzte svojmu lekárovi, ak spozorujete niektorý z týchto príznakov.

### Deti a dospelávajúci

REZOLSTA nie je určená na použitie u detí a dospelávajúcich, pretože sa nesledovala u pacientov mladších ako 18 rokov.

### Iné lieky a REZOLSTA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Niektoré lieky sa **nesmú užívať súčasne** s REZOLSTOU. Tieto lieky sú uvedené v odseku „REZOLSTU neužívajte v kombinácii s nasledujúcimi liekmi“.

REZOLSTA sa nesmie užívať s iným antivirotikom, ktoré obsahuje posilňovač liečby alebo s iným antivirotikom, ktoré vyžaduje použitie posilňovača. V niektorých prípadoch je potrebné zmeniť dávkovanie iných liekov. Preto vždy povedzte svojmu lekárovi, ak užívate iné lieky proti HIV a starostlivo sa riadte jeho pokynmi ohľadom novej kombinácie liekov.

Účinky REZOLSTY sa môžu zoslabiť, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- *Bosentan* (na liečbu ochorenia srdca)
- *Dexametazón* (podávaný injekčne) (kortikosteroid)
- *Efavirenz, etravirín, nevirapín* (na liečbu infekcie HIV)
- *Rifapentín, rifabutín* (na liečbu bakteriálnych infekcií).

Účinky iných liekov môžu byť ovplyvnené, ak užívate REZOLSTU. Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- *Amlodipín, karvedilol, diltiazem, dizopyramid, felodipín, flekainid, lidokain, metoprolol, mexiletín, nikardipín, nifedipín, propafenón, timolol, verapamil* (na ochorenie srdca), pretože terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov sa môžu zvýšiť.
- *Apixaban, edoxaban, rivaroxaban, warfarín* (na zníženie krvnej zrážanlivosti), pretože ich terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky sa môžu zmeniť; lekár vám pravdepodobne skontroluje krv.
- *Klonazepam* (na prevenciu kŕčov).
- Estrogénovú hormonálnu antikoncepciu a substitučnú hormonálnu liečbu. REZOLSTA môže znížiť jej účinnosť. Ak sa používa na zabránenie tehotenstvu, odporúča sa používať alternatívne nehormonálne metódy antikoncepcie.
- *Etinylestradiol/drospirenón*. REZOLSTA môže zvýšiť riziko zvýšenia hladín draslíka drospirenónom.
- *Atorvastatín, fluvastatín, pitavastatín, pravastatín, rosuvastatín* (na zníženie hladiny cholesterolu). Riziko svalového poškodenia môže byť vtedy vyššie. Váš lekár zhodnotí, ktorá liečba na zníženie cholesterolu je najlepšia pre vás.
- *Cyklosporín, everolimus, takrolimus, sirolimus* (na stlmenie imunitného systému), pretože sa terapeutický účinok alebo vedľajšie účinky týchto liekov môžu zvýšiť. Lekár vám možno urobí ešte ďalšie vyšetrenia.
- *Kortikosteroidy vrátane betametazónu, budezonidu, flutikazónu, mometazónu, prednizónu, triamcinolónu*. Tieto lieky sa používajú na liečbu alergií, astmy, zápalových ochorení čreva, zápalových stavov očí, kĺbov a svalov a iných zápalových stavov. Ak sa nemôžu použiť alternatívy, liek sa má použiť len po lekárskom posúdení a váš lekár vás musí pozorne sledovať z hľadiska vedľajších účinkov kortikosteroidov.
- *Buprenorfín/naloxón, metadón* (lieky na liečbu závislosti na opiátoch)
- *Salmeterol* (liek na liečbu astmy)
- *Artemeter/lumefantrín* (kombinovaný liek na liečbu malárie)
- *Dasatinib, irinotekan, nilotinib, vinblastín, vinkristín* (lieky na liečbu rakoviny)
- *Perfenazín, risperidón, tiolidazín* (lieky na liečbu psychických porúch)
- *Klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam* (lieky na liečbu porúch spánku alebo úzkosti)
- *Sildenafil, tadalafil, vardenafil* (na poruchu erekcie alebo na liečbu poruchy srdca a pľúc nazývanej pľúcna arteriálna hypertenzia)
- *Glekaprevir/pibrentasvir, simeprevir* (na liečbu infekcie hepatitídou C)
- *Fesoterodín, solifenacín* (na liečbu urologických ťažkostí).

Môže byť potrebná zmena dávkovania niektorých liekov, pretože pri ich kombinácii môže byť ovplyvnený terapeutický účinok týchto liekov alebo REZOLSTY alebo vedľajšie účinky.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate:

- *Alfentanil* (injekčne podávaný silný liek proti bolesti s krátkodobým účinkom, ktorý sa používa počas chirurgických zákrokov)
- *Digoxín* (na niektoré ochorenia srdca)
- *Klaritromycín* (antibiotikum)
- *Klotrimazol, flukonazol, itrakonazol, isavuconazol, posakonazol* (na liečbu hubových infekcií). *Vorikonazol* sa má používať iba po lekárskom zhodnotení.
- *Rifabutín* (na liečbu bakteriálnych infekcií)
- *Tadalafil, sildenafil, vardenafil* (na liečbu erektilnej dysfunkcie (porucha erekcie) alebo vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Amitriptylín, dezipramín, imipramín, nortriptylín, paroxetín, sertralín, trazodón* (lieky proti depresii a úzkosti)
- *Maravírok* (na liečbu infekcie HIV)
- *Kolchicín* (na liečbu dny alebo familiárnej stredomorskej choroby). Ak máte poruchu funkcie obličiek a/alebo pečene, pozri časť „REZOLSTU neužívajte v kombinácii s nasledovnými liekmi“.
- *Bosentan* (liek na liečbu vysokého tlaku krvi v pľúcnom obeh)
- *Buspirón, klorazepát, diazepam, estazolam, flurazepam, zolpidem, midazolam, keď sa podáva ako injekcia* (lieky na liečbu problémov so spánkom a/alebo úzkosti)

- *Metformín* (na liečbu cukrovky typu 2)
- *Fentanyl, oxykodón, tramadol* (na liečbu bolesti)

Tento zoznam liekov **nie je** úplný. Povedzte svojmu lekárovi o **všetkých** liekoch, ktoré užívate.

### Tehotenstvo a dojčenie

Povedzte okamžite svojmu lekárovi, ak ste tehotná, plánujete otehotnieť alebo ak dojčíte. Tehotné alebo dojčiace matky nemajú užívať REZOLSTU. Odporúča sa, aby ženy infikované HIV nedojčili z dôvodu možnosti nakazenia dieťaťa vírusom HIV prostredníctvom materského mlieka a kvôli nepoznaným účinkom lieku na vaše dieťa.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neobsluhujte stroje ani nevedzte vozidlo, ak máte po užití REZOLSTY závraty.

## 3. Ako užívať REZOLSTU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo vaša zdravotná sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

REZOLSTU užívajte každý deň a vždy s jedlom. REZOLSTA nemôže bez jedla správne účinkovať. REZOLSTU musíte užiť do 30 minút po jedle alebo malom občerstvení. Na druhu jedla nezáleží.

- Tabletu prehltnite celú a zapite ju nápojom, ako je voda alebo mlieko. Ak máte problém prehltnúť REZOLSTU, povedzte to svojmu lekárovi.
- Podľa odporúčania svojho lekára užite spolu s REZOLSTOU svoje ďalšie lieky proti HIV.

### Otváranie detského bezpečnostného uzáveru



Plastová fľaša má detský bezpečnostný uzáver a musí sa otvárať nasledovne:

- Uzáver stlačte nadol a otáčajte ním proti smeru hodinových ručičiek.
- Povolený uzáver snímte z fľaše.

### Ak užijete viac REZOLSTY, ako máte

Okamžite vyhľadajte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

### Ak zabudnete užiť REZOLSTU

Ak to zistíte **v priebehu 12 hodín**, okamžite užite tablety. Vždy ich užite spolu s jedlom. Ak to spozorujete **po 12 hodinách**, túto dávku vynechajte a pokračujte nasledujúcimi dávkami ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

### REZOLSTU neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa predtým o tom neporozprávali so svojim lekárom.

Po začatí liečby sa liečba nesmie ukončiť bez pokynu od lekára.

Lieky proti HIV môžu spôsobiť, že sa budete cítiť lepšie. REZOLSTU neprestaňte užívať ani vtedy, ak sa cítite lepšie. Najprv sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín

lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.**

Boli hlásené problémy s pečeňou, ktoré môžu byť niekedy závažné. Skôr, ako začnete liečbu REZOLSTOU, váš lekár urobí vyšetrenie krvi. Ak máte chronickú infekciu hepatitídou B alebo C, váš lekár bude vyšetrovať vašu krv častejšie, pretože je u vás zvýšená možnosť vzniku problémov s pečeňou. Porozprávajte sa so svojim lekárom o známkach a príznakoch problémov s pečeňou. Tieto môžu predstavovať zožltnutie vašej kože alebo očných bielok, tmavý (zafarbený ako čaj) moč, svetlú stolicu (pohyby čriev), nevoľnosť, vracanie, stratu chuti do jedla alebo bolesť alebo bolesť a nepohodlie na pravej strane pod rebrami.

Častým vedľajším účinkom REZOLSTY je kožná vyrážka (vyskytuje sa častejšie, keď sa REZOLSTA užíva spolu s raltegravírom), svrbenie. Vyrážka je zvyčajne mierne alebo stredne závažná. Kožná vyrážka môže byť tiež príznakom zriedkavého vážneho stavu. Preto je dôležité povedať vášmu lekárovi, ak sa u vás vyrážka vyvinie. Váš lekár vám poradí, či sa vaše príznaky dajú liečiť, alebo či sa má liečba REZOLSTOU ukončiť.

Ďalšie závažné vedľajšie účinky pozorované až u 1 pacienta z 10, boli cukrovka. Zápal pankreasu (pankreatitída) bol hlásený až u 1 pacienta zo 100.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- bolesť hlavy
- hnačka, nauzea.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí)

- alergické reakcie ako žihľavka (urtikária), svrbenie, závažný opuch kože a iných tkanív (najčastejšie pier alebo očí)
- znížená chuť do jedla
- neprirodzené sny
- vracanie, bolesť alebo zväčšenie brucha, porucha trávenia, plynatosť
- bolesť svalov
- únava
- výsledky krvných testov mimo normy, napríklad niektorých testov pečene, pankreasu alebo obličiek. Váš lekár vám ich vysvetlí.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- príznaky infekcie alebo porúch imunity (imunoreštitučný zápalový syndróm)
- osteonekróza (odumieranie kostného tkaniva spôsobené stratou zásobovania kostného tkaniva krvou)
- zväčšenie prsníkov
- slabosť.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí)

- reakcia nazývaná DRESS [závažná vyrážka, ktorú môže sprevádzať horúčka, únava, opuch tváre alebo lymfatických uzlín, zvýšenie eozinofilov (typu bielych krviniek), účinky na pečeň, obličky alebo pľúca].

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou: vyrážka sa môže stať závažnou alebo potenciálne život ohrozujúcou:

- vyrážka s pľuzgiermi a odlupujúcou sa kožou na veľkej časti tela
- červená vyrážka pokrytá malými hrčami naplnenými hnisom, ktorá sa môže rozšíriť po tele, niekedy s horúčkou

Niektoré vedľajšie účinky sú typické pre lieky používané pri infekcii HIV, ktoré patria do rovnakej skupiny ako REZOLSTA. Patrí sem:

- bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto poruchy svalov môžu byť zriedkavo aj závažného charakteru.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať REZOLSTU**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nepoužívajte tento liek po 6 týždňoch od prvého otvorenia fľaše.

REZOLSTA nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Opýtajte sa lekárnika ako likvidovať nepoužitú lieky. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

#### **Čo REZOLSTA obsahuje**

- Liečivá sú darunavir a kobicistat. Každá tableta obsahuje 800 mg darunaviru (vo forme etanolátu) a 150 mg kobicistatu.
- Ďalšie zložky sú hypromelóza, silicifikovaná mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý, krospondón a stearan horečnatý. Obal tablety obsahuje polyvinylalkohol – čiastočne hydrolyzovaný, oxid titaničitý, polyetylén glykol (makrogol), mastenec, červený oxid železitý a čierny oxid železitý.
- Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávkovania, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **Ako vyzerá REZOLSTA a obsah balenia**

Filmom obalená, ružová oválna tableta s nápisom TG na jednej strane a 800 na druhej strane. 30 tabliet v plastovej fľaši.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgicko

#### **Výrobca**

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Taliansko



Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**

Janssen-Cilag NV  
Tel/Tél: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**България**

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД  
Тел.: +359 2 489 94 00  
jjsafety@its.jnj.com

**Česká republika**

Janssen-Cilag s.r.o.  
Tel: +420 227 012 227

**Danmark**

Janssen-Cilag A/S  
Tlf: +45 4594 8282  
jacdk@its.jnj.com

**Deutschland**

Janssen-Cilag GmbH  
Tel: +49 2137 955 955  
jancil@its.jnj.com

**Eesti**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal  
Tel: +372 617 7410  
ee@its.jnj.com

**Ελλάδα**

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 80 90 000

**España**

Janssen-Cilag, S.A.  
Tel: +34 91 722 81 00  
infojaces@its.jnj.com

**France**

Janssen-Cilag  
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03  
medisource@its.jnj.com

**Hrvatska**

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.  
Tel: +385 1 6610 700  
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

**Ireland**

Janssen Sciences Ireland UC  
Tel: +353 1 800 709 122

**Lietuva**

UAB "JOHNSON & JOHNSON"  
Tel: +370 5 278 68 88  
lt@its.jnj.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Janssen-Cilag NV  
Tél/Tel: +32 14 64 94 11  
janssen@jacbe.jnj.com

**Magyarország**

Janssen-Cilag Kft.  
Tel.: +36 1 884 2858

**Malta**

AM MANGION LTD  
Tel: +356 2397 6000

**Nederland**

Janssen-Cilag B.V.  
Tel: +31 76 711 1111  
janssen@jacnl.jnj.com

**Norge**

Janssen-Cilag AS  
Tlf: +47 24 12 65 00  
jacno@its.jnj.com

**Österreich**

Janssen-Cilag Pharma GmbH  
Tel: +43 1 610 300

**Polska**

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 237 60 00

**Portugal**

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.  
Tel: +351 214 368 600

**România**

Johnson & Johnson România SRL  
Tel: +40 21 207 1800

**Slovenija**

Johnson & Johnson d.o.o.  
Tel: +386 1 401 18 00  
Janssen\_safety\_slo@its.jnj.com

**Ísland**

Janssen-Cilag AB  
c/o Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
janssen@vistor.is

**Slovenská republika**

Johnson & Johnson, s.r.o.  
Tel: +421 232 408 400

**Italia**

Janssen-Cilag SpA  
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1  
[janssenita@its.jnj.com](mailto:janssenita@its.jnj.com)

**Suomi/Finland**

Janssen-Cilag Oy  
Puh/Tel: +358 207 531 300  
[jacfi@its.jnj.com](mailto:jacfi@its.jnj.com)

**Κύπρος**

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ  
Τηλ: +357 22 207 700

**Sverige**

Janssen-Cilag AB  
Tfn: +46 8 626 50 00  
[jacse@its.jnj.com](mailto:jacse@its.jnj.com)

**Latvija**

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā  
Tel: +371 678 93561  
[lv@its.jnj.com](mailto:lv@its.jnj.com)

**United Kingdom**

Janssen-Cilag Ltd.  
Tel: +44 1 494 567 444

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.**

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